

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 215/20, A61K 31/47, C07D 401/06, 417/06</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/15504</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. April 1999 (01.04.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05658</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. September 1998 (07.09.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 41 399.4 19. September 1997 (19.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katernberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05658</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. September 1998 (07.09.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 41 399.4 19. September 1997 (19.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katernberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05658</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. September 1998 (07.09.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 41 399.4 19. September 1997 (19.09.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestrasse 63, D-42115 Wuppertal (DE). STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). LÖGERS, Michael [DE/DE]; Niederradenberg 15, D-42327 Wuppertal (DE). BRANDES, Arndt [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115 Wuppertal (DE). SCHMECK, Carsten [DE/DE]; Hosfelds Katernberg 2, D-42113 Wuppertal (DE). BREMM, Klaus-Dieter [DE/DE]; Eberhardstrasse 20, D-45661 Recklinghausen (DE). BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, D-42113 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: 4-PHENYLTETRAHYDROCHINOLINE UTILIZED AS AN INHIBITOR OF THE CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN</p> <p>(54) Bezeichnung: 4-PHENYLTETRAHYDROCHINOLINE ALS HEMMER DES CHOLESTEROLESTERTRANSFERPROTEINS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>According to the invention, the tetrahydrochinoline can be produced in which corresponding substituted tetrahydrochinoline-aldehyde is condensed with suitable substances and afterwards the existing substituents are varied according to usual methods. The tetrahydrochinoline is suited for additives in medicaments, especially in medicaments for treating arteriosclerosis and dyslipidaemia.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Tetrahydrochinoline können hergestellt werden, indem man entsprechend substituierte Tetrahydrochinolin-Aldehyde mit geeigneten Substanzen kondensiert und anschließend die vorhandenen Substituenten nach üblichen Methoden variiert. Die Tetrahydrochinoline eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose sowie Dyslipidämien.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

4-PHENYLTETRAHYDROCHINOLINE ALS HEMMER DES CHOLESTEROLESTERTRANSFERPROTEINS

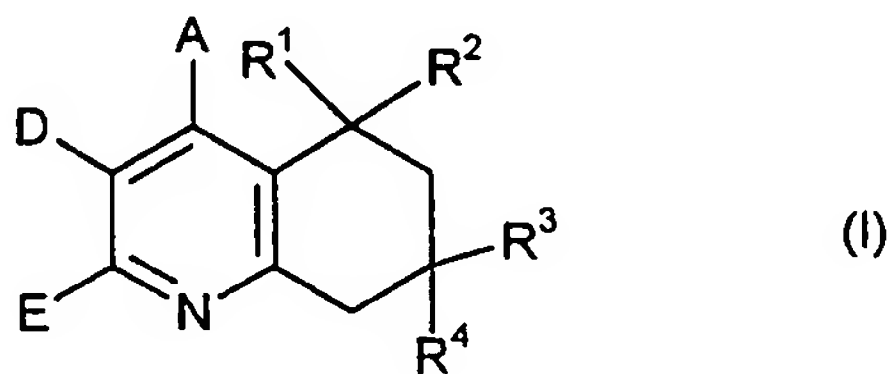
Die vorliegende Erfindung betrifft Tetrahydrochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

Aus der Publikation US-5 169 857-A2 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl)-6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperproteinaemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP-325 130-A2 beschrieben. Ferner ist die Verbindung 5(6H)-Chinolone, 3-benzyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl, aus der Publikation Khim. Geterotsikl. Soedin. (1967), (6), 1118-1120 bekannt.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel (I),



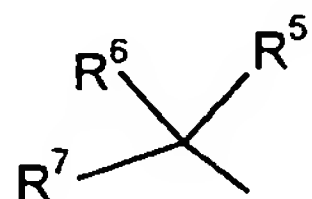
15

in welcher

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

D für einen Rest der Formel



oder $R^8-CH_2-O-CH_2-$ steht,

25

worin

R⁵ und R⁶ gemeinsam eine Carbonylgruppe (=O) bilden,

oder

5

R⁵ Wasserstoff bedeutet

und

10

R⁶ Halogen oder Hydroxy bedeutet,

oder

R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten,

15

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel -SO₂-CH₃ oder -NR⁹R¹⁰ substituiert sind,

20

worin

25

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

E für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

30

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Hydroxy steht,

und

R^2 für Wasserstoff oder für Methyl steht,

5

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

oder

10

R^3 und R^4 gemeinsam eine spiroverknüpfte Alkylkette mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden,

und deren Salze und N-Oxide.

15

Die erfindungsgemäßen Tetrahydrochinoline können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

20

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

25

30

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie

beispielsweise Ethylamin, Di-bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich
 5 entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10

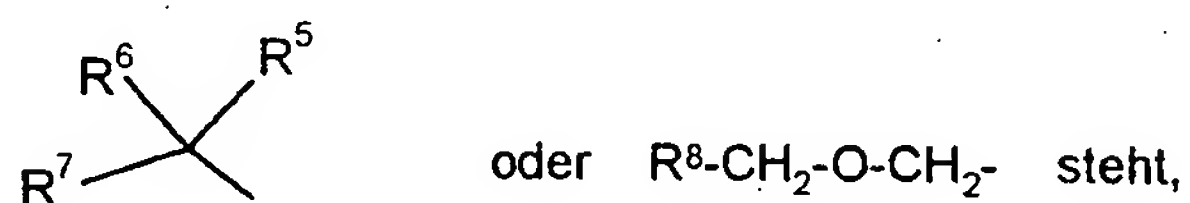
Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

D für einen Rest der Formel

20



worin

25 R^5 und R^6 gemeinsam eine Carbonylgruppe (=O) bilden,

oder

R^5 Wasserstoff bedeutet

30

und

R^6 Fluor oder Hydroxy bedeutet,

5 oder

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,

10 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Amino oder Dimethylamino substituiert sind,

15 E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

R^1 für Hydroxy steht,

20 und

R^2 für Wasserstoff oder für Methyl steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl stehen,

25

oder

R^3 und R^4 gemeinsam einen spiroverknüpften Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylring bilden,

30

und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

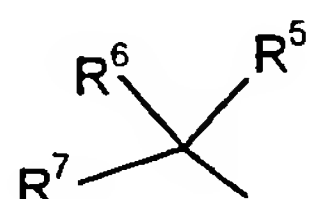
in welcher

5

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

10

D für einen Rest der Formel



oder $R^8\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ steht,

worin

15

R^5 und R^6 gemeinsam eine Carbonylgruppe ($=O$) bilden,

oder

R^5 Wasserstoff bedeutet

20

und

R^6 Fluor oder Hydroxy bedeutet,

25

oder

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl,

30

Benzothiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeuten, die

gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch
Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Cyano,
Trifluormethoxy, Amino oder Dimethylamino substituiert sind,

5 E für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Hydroxy steht,

10 und

R² für Wasserstoff oder für Methyl steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl stehen,

15

oder

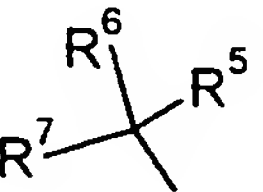
R³ und R⁴ gemeinsam einen spiroverknüpften Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder
Cyclopentylring bilden,

20

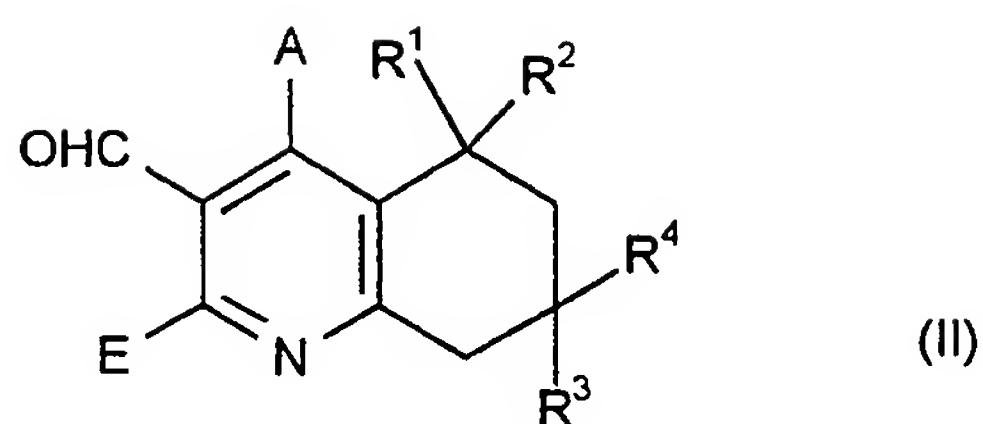
und deren Salze und N-Oxide.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der
allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

[A] im Fall, daß D für den Rest  steht, in Verbindungen der allgemeinen
Formel (II)

- 8 -



in welcher

A, E, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

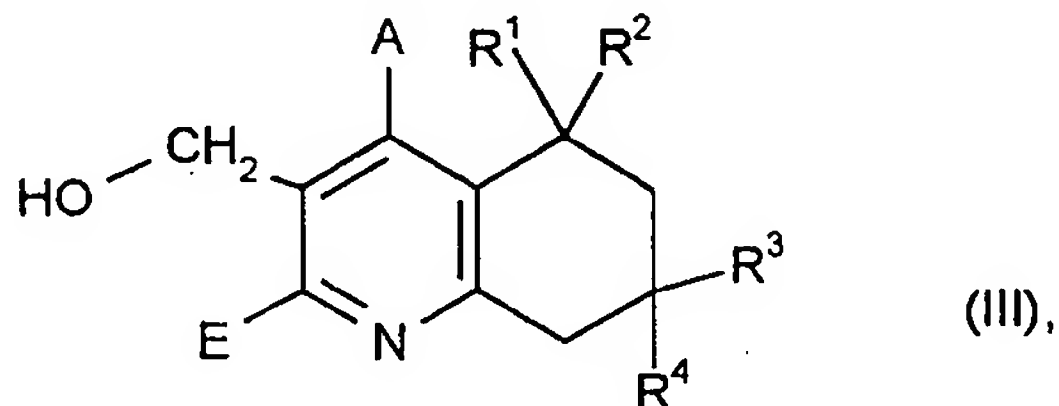
5

mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Lithium-organische-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,

oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R⁸-CH₂-O-CH₂ steht, in welcher R⁸ die oben angegebene Bedeutung hat,

10

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



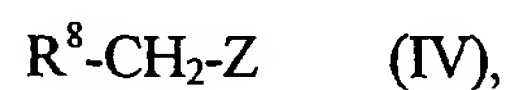
in welcher

15

A, E, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20



in welcher

R⁸ die oben angegebene Bedeutung hat,

25

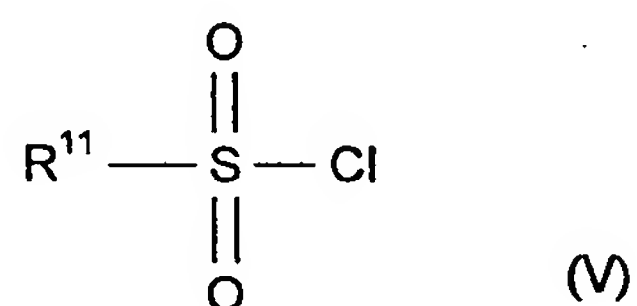
und

Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsstoffs umgesetzt,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

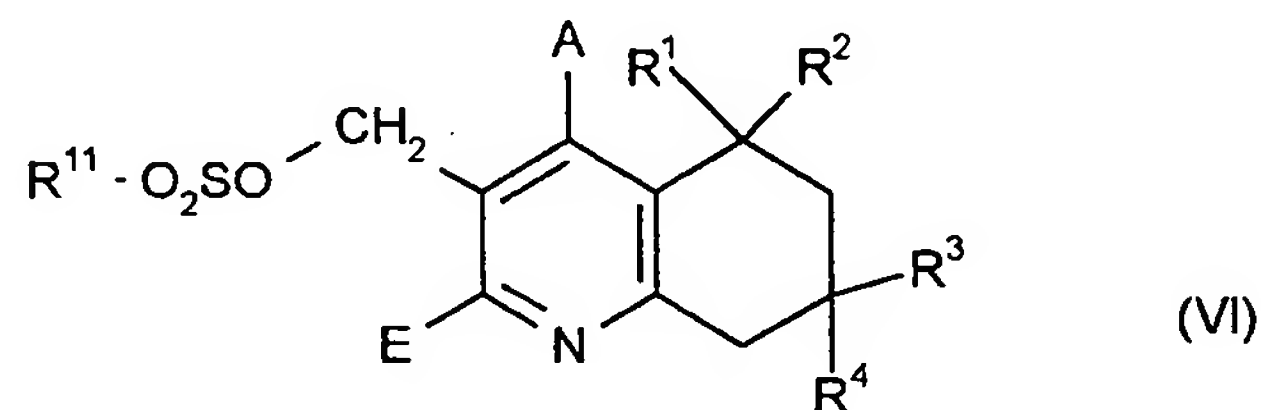


in welcher

15

R^{11} für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



20

in welcher

A, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

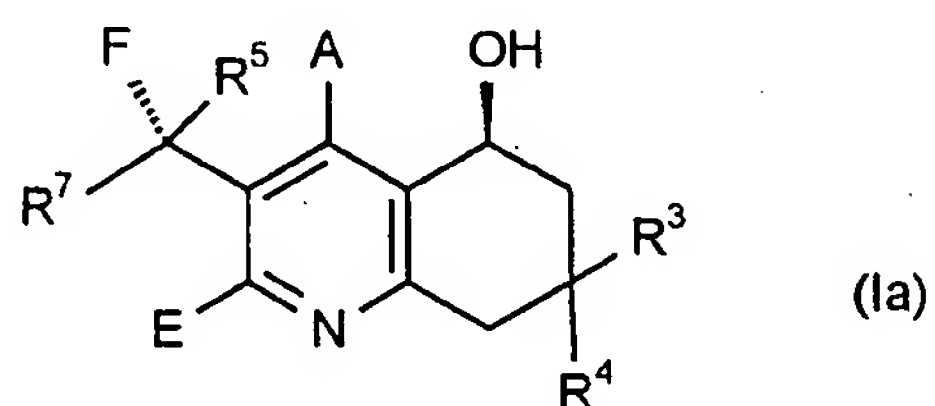
5 R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,

oder

10

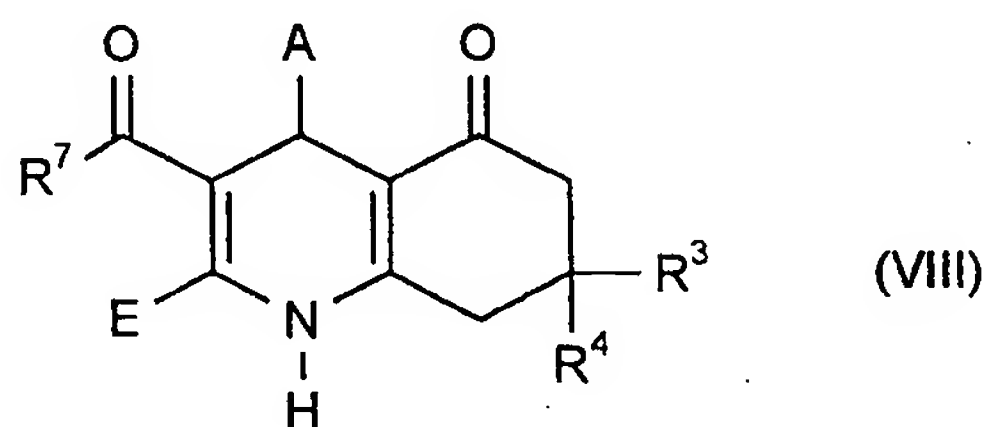
[D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



15

in welcher

A, E, R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,
Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



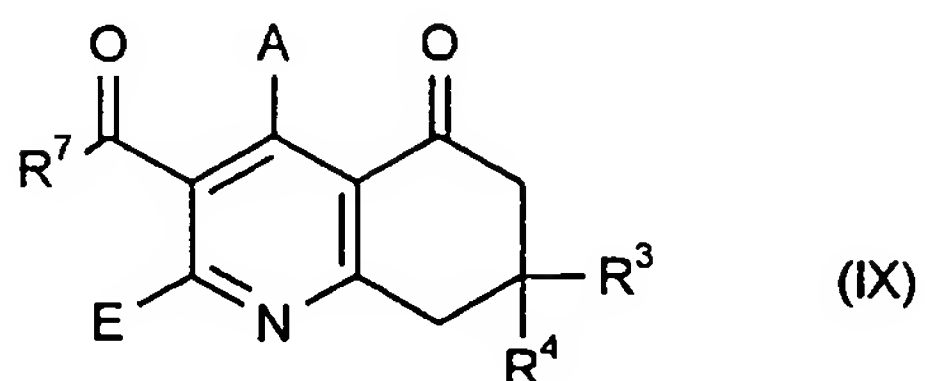
20

in welcher

A, E, R^3 , R^4 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



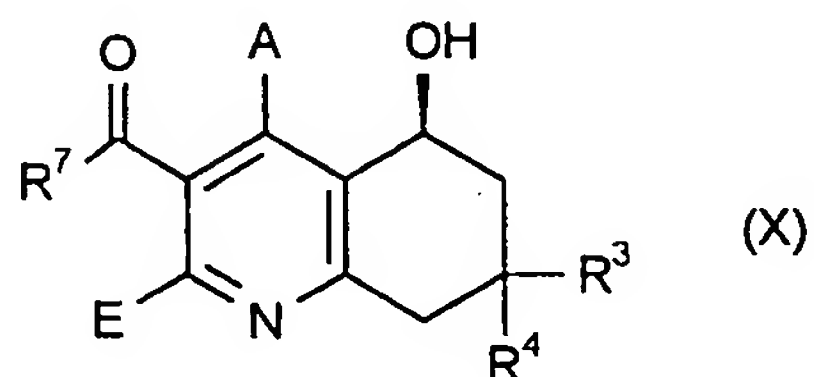
5 in welcher

R^3 , R^4 , R^7 , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

oxidiert,

10

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



15

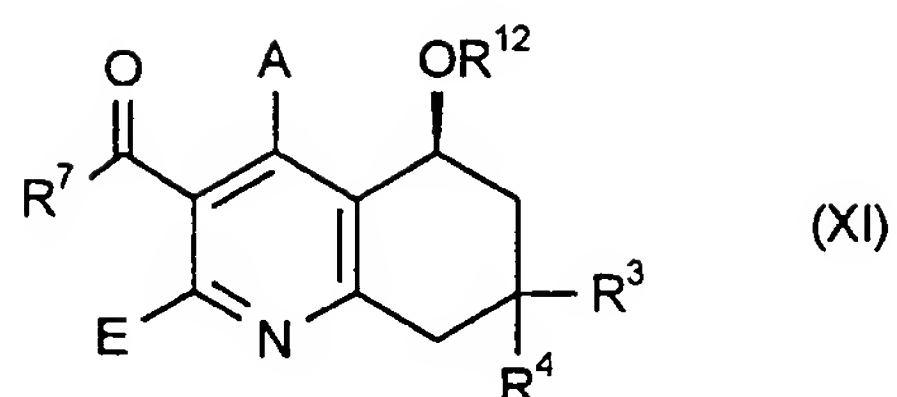
in welcher

R^3 , R^4 , R^7 , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt,

diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

5 R^3 , R^4 , R^7 , A und E die oben angegebene Bedeutung haben

und

10 R^{12} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel
-SiR¹³R¹⁴R¹⁵ steht,

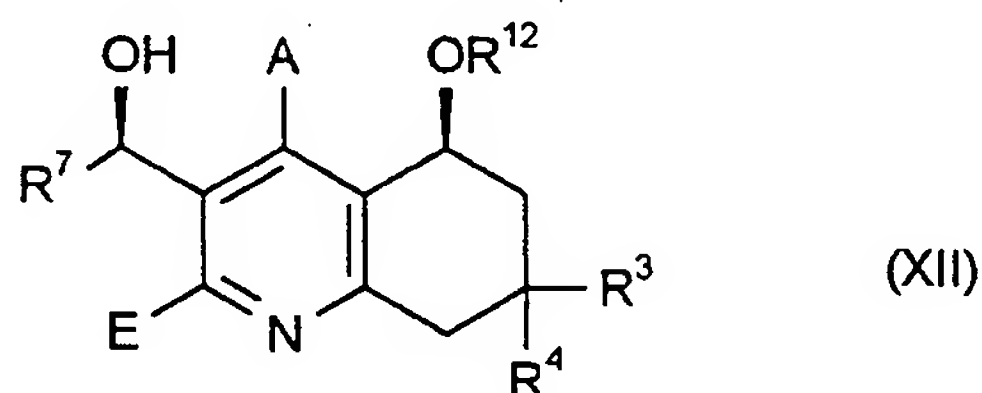
worin

15 R^{13} , R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkyl bedeuten,

überführt,

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

20

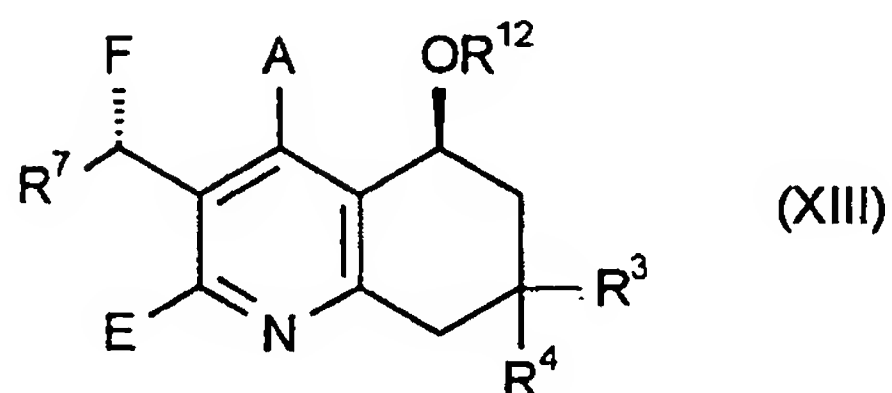


in welcher

25 R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsrea-
gentien, wie z.B. DAST und SF₄-Derivaten die Verbindungen der allgemeinen
Formel (XIII)



in welcher

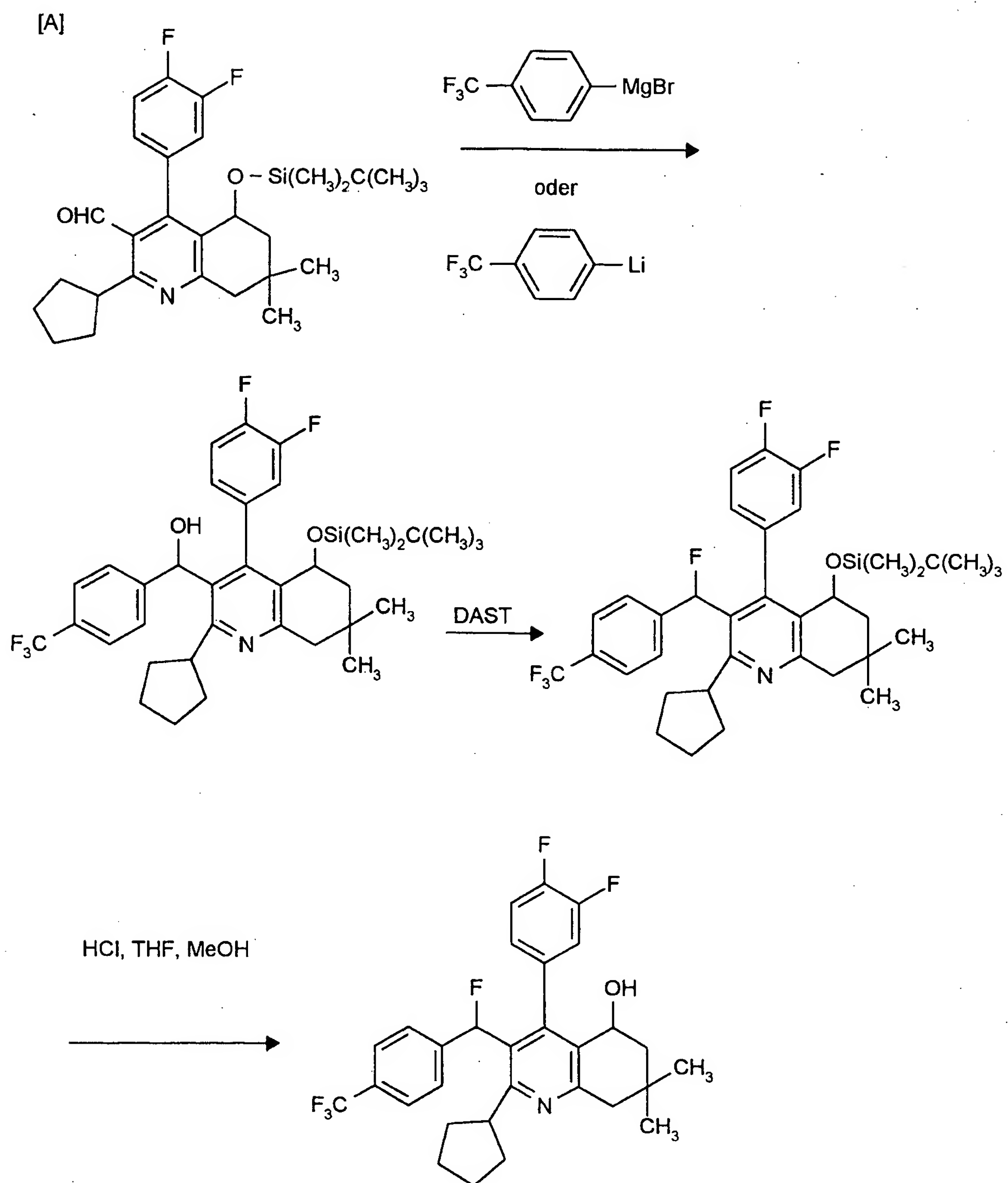
R³, R⁴, R⁷, R¹², A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

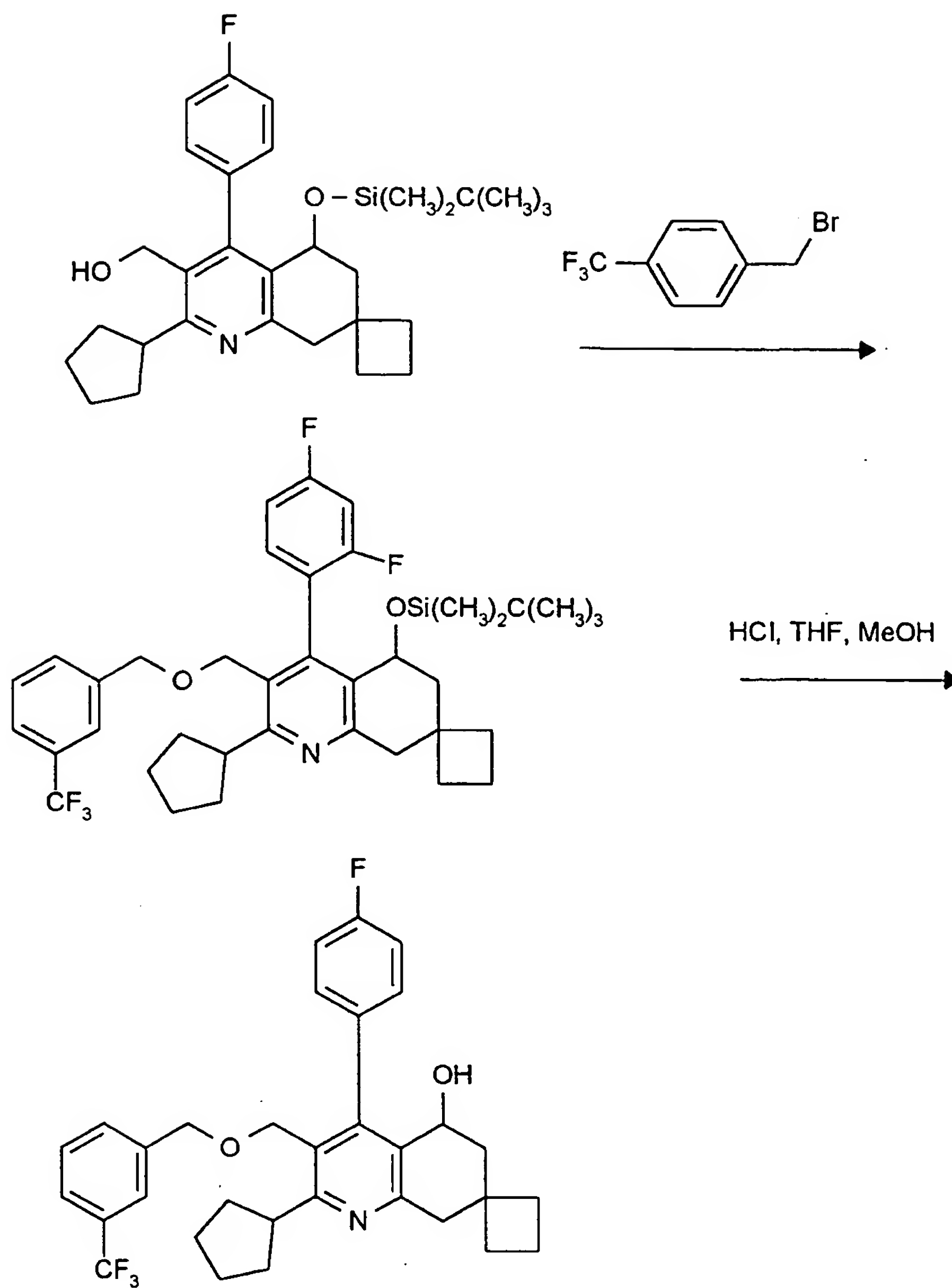
und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R¹ und R² aufgeführten Substituenten
nach üblichen Methoden variiert oder einführt.

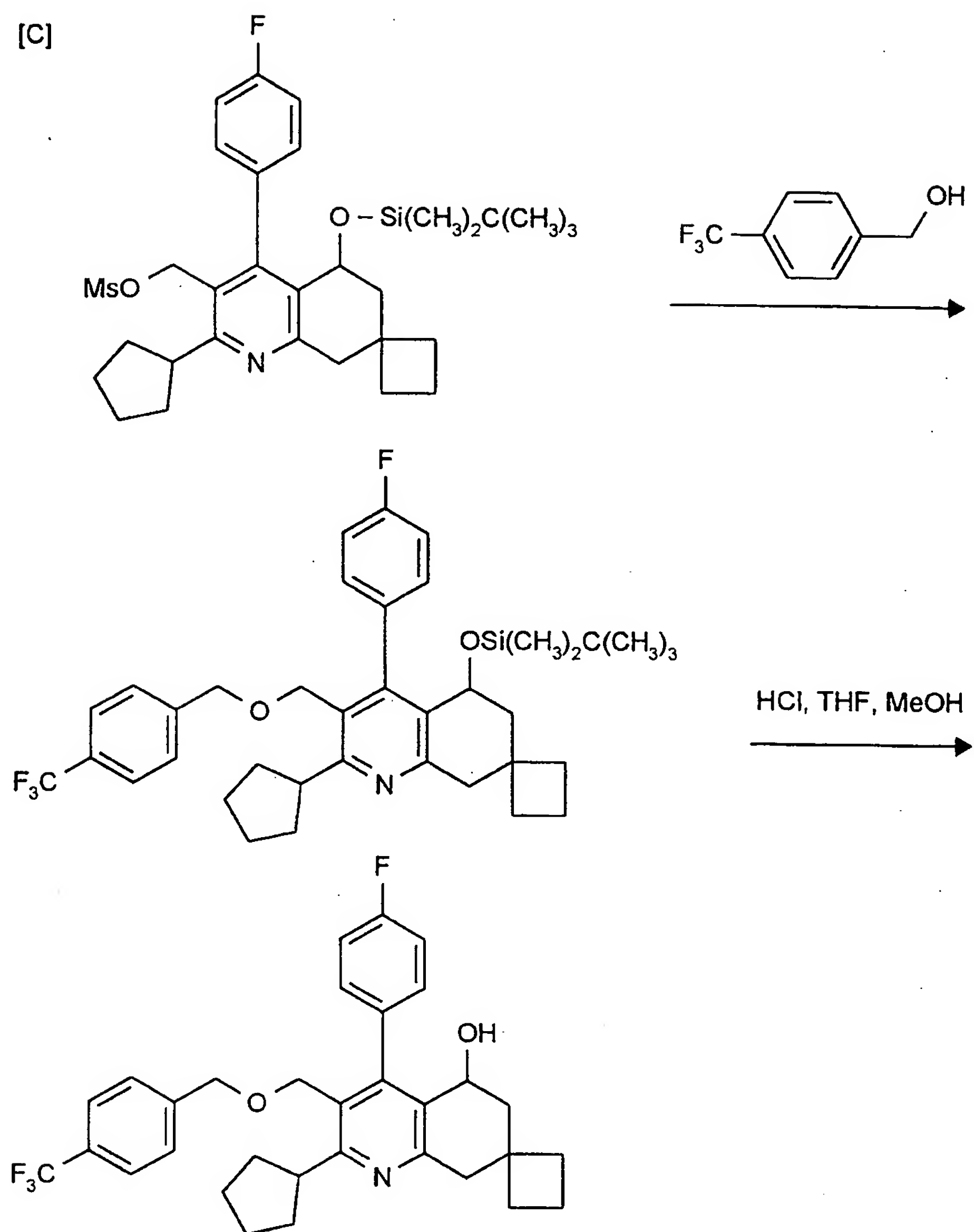
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft
erläutert werden:



[B]

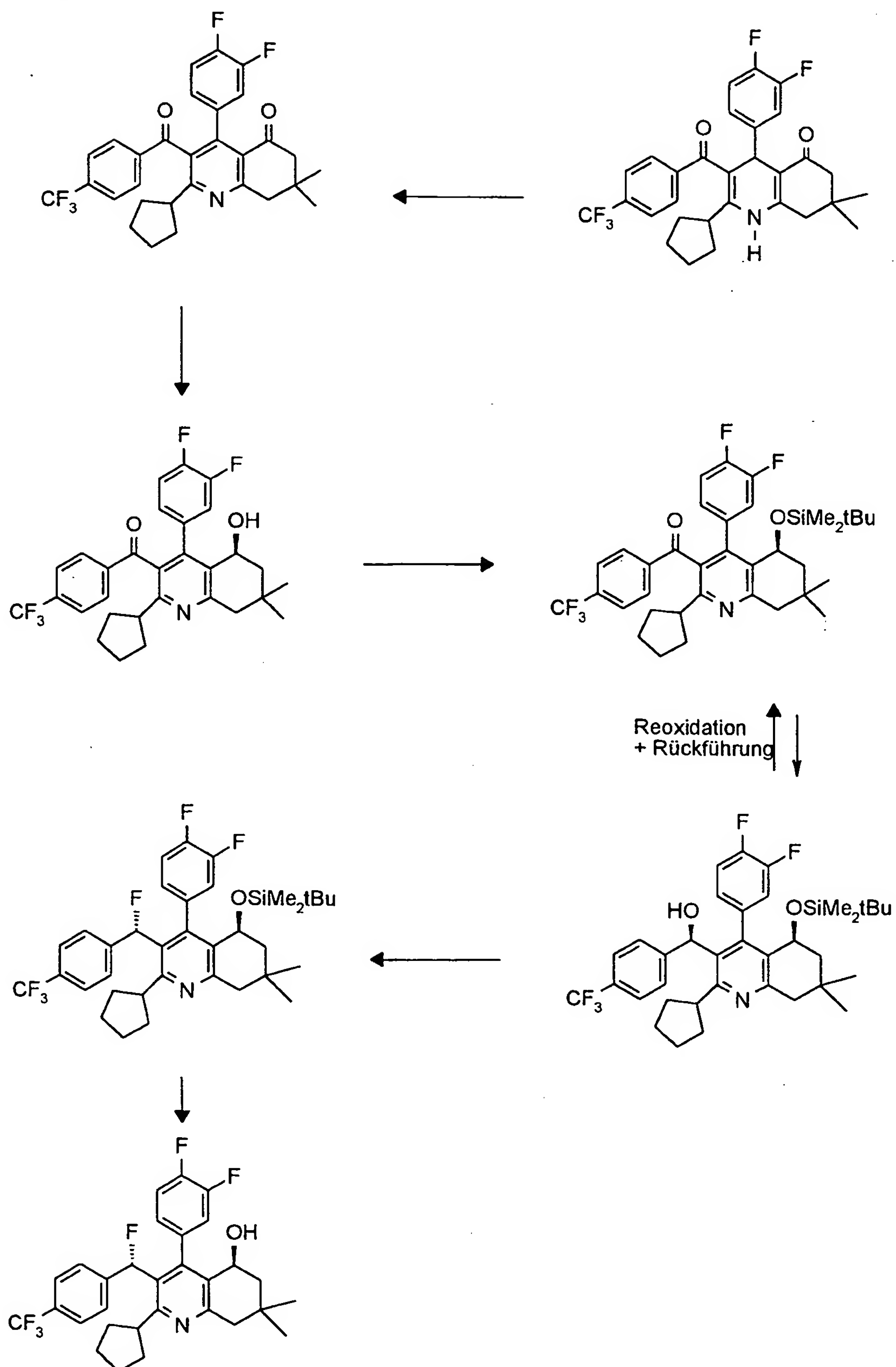


[C]



Ms = Mesylat

[D]



Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Für die Verfahren [B] und [C] eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie die entsprechenden Wittig-Reagenzien, z.B. Mg/Brombenzotrifluorid, und die entsprechenden Lithium-organischen Verbindungen, z.B. p-Trifluormethylphenyllithium.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-

boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

- 5 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBALH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des
10 NaBH₄, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 15 Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetalkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt
20 von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.

- Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normal-
25 druck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bevorzugt.

- Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyl-dimethyl-
30 silyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-

(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Tetrahydropyranyl, tert.-Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl. Besonders bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyl.

- 5 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu
10 verwenden.

- Als Oxidationsmittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eignen sich beispielsweise Salpetersäure, Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf
15 basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Mangandioxid und Salpetersäure.

- Die Oxidation erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe und Wasser. Bevorzugt sind Dichlormethan und Wasser.
20

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), eingesetzt.

- Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.
25

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

- 30 Die asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran und Toluol.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit enantiomerenreinen 1R,2S-Aminoindanol und Borankomplexen wie $\text{BH}_3 \times \text{THF}$, $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$ und $\text{BH}_3 \times (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_5$. Bevorzugt ist das System Borandiethylanilin / 1R,2S-Aminoindanol.

5

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

10

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis 30°C .

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

15

Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, Dimethylformamid oder THF, vorzugsweise in Toluol in Anwesenheit von Lutidin in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

20

Reagenzien zur Einführung der Silylschutzgruppe sind im allgemeinen tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

25

Die Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) verläuft in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Toluol.

30

Die Reduktion zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) wird im allgemeinen mit üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat,

Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeföhrt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat durchgeföhrt.

5

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

10

Die Reduktion verlöhft im allgemeinen bei einer Temperatur von -20°C bis +110°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktion verlöhft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

15

Bei der Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) bleiben in der Mutterlauge geringe Reste des falschen Diastereomeren. Diese Reste können mit gängigen Oxidationsmitteln wie z.B. Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder aktiviertem Braunstein, insbesondere mit aktiviertem Braunstein zu geschütztem (XI) reoxidiert werden und somit dem Syntheszyklus ohne Ausbeuteverlust zugeföhrt werden.

20

Die Einföhrtung des Fluorsubstituenten erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeföhrteten Kohlenwasserstoffe oder Methylenchlorid, vorzugsweise in Toluol und unter Schutzgasatmosphäre.

25

Unter SF₄-Derivaten werden im allgemeinen Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) oder 2,2'-Bisfluorsubstituierte Amine wie beispielsweise Diethyl-1,2,3,3,3-hexafluorpropylamin verstanden.

30

Die Reaktion verlöhft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis 100°C, bevorzugt im Falle des Diethylaminoschwefeltrifluorid bei -78°C bis RT und im Falle des Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluorpropylamins bei Raumtemperatur bis 80°C.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit
5 Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei Raumtemperatur bevorzugt.

Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt:

Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfoamidierungen.

10

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder
15 Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

20

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

25

Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert.-Butanol. Bevorzugt ist tert.-Butanol.

30

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenchlorid bevorzugt ist.

5 Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST), Morpholino-Schwefeltrifluorid oder SOCl_2 .

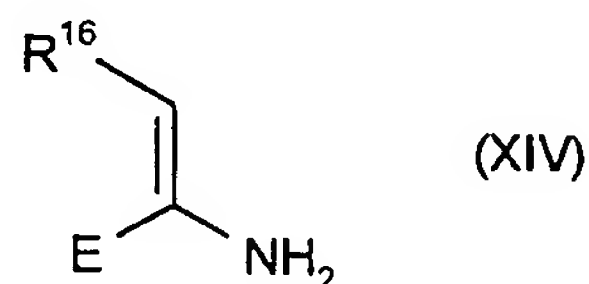
Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C , jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.

10

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind neu und können hergestellt werden, indem man

durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



20

in welcher

E die oben angegebene Bedeutung hat

25

und

R^{16} für C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder Aryl ($\text{D} = \text{Aryl}$) steht,

mit Aldehyden der allgemeinen Formel (XV)

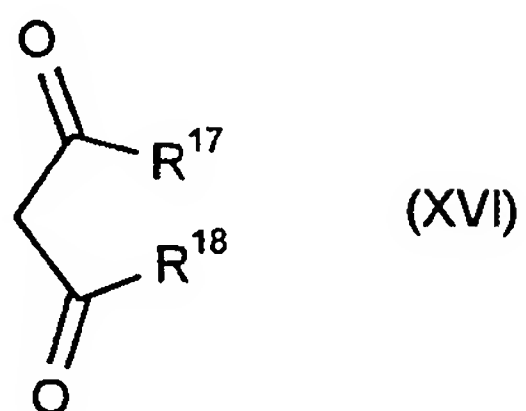
30

A-CHO (XV),

in welcher

5 A die oben angegebene Bedeutung hat,

und Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)



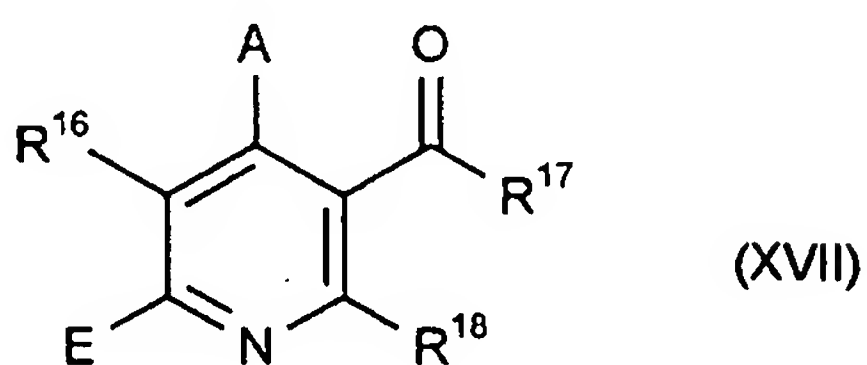
10

in welcher

R¹⁷ und R¹⁸ unter Einbezug einer Carbonylgruppe den oben angegebenen Bedeutungs-
umfang von R¹ und R² umfassen,

15

die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



20

in welcher

A, E, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

25

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eine Reduktion, wie oben beschrieben, zur Hydroxymethylfunktion anschließt,

5 und in einem letzten Schritt die Alkoxycarbonylgruppe (R^{16}) durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in eine Aldehydgruppe überführt.

Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie
10 Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

15 Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex in DMSO/Methylenchlorid und Pyridiniumchlorochromat
20 auf basischem Aluminiumoxid.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII), eingesetzt.

25 Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

30 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VII), (XIV), (XV) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

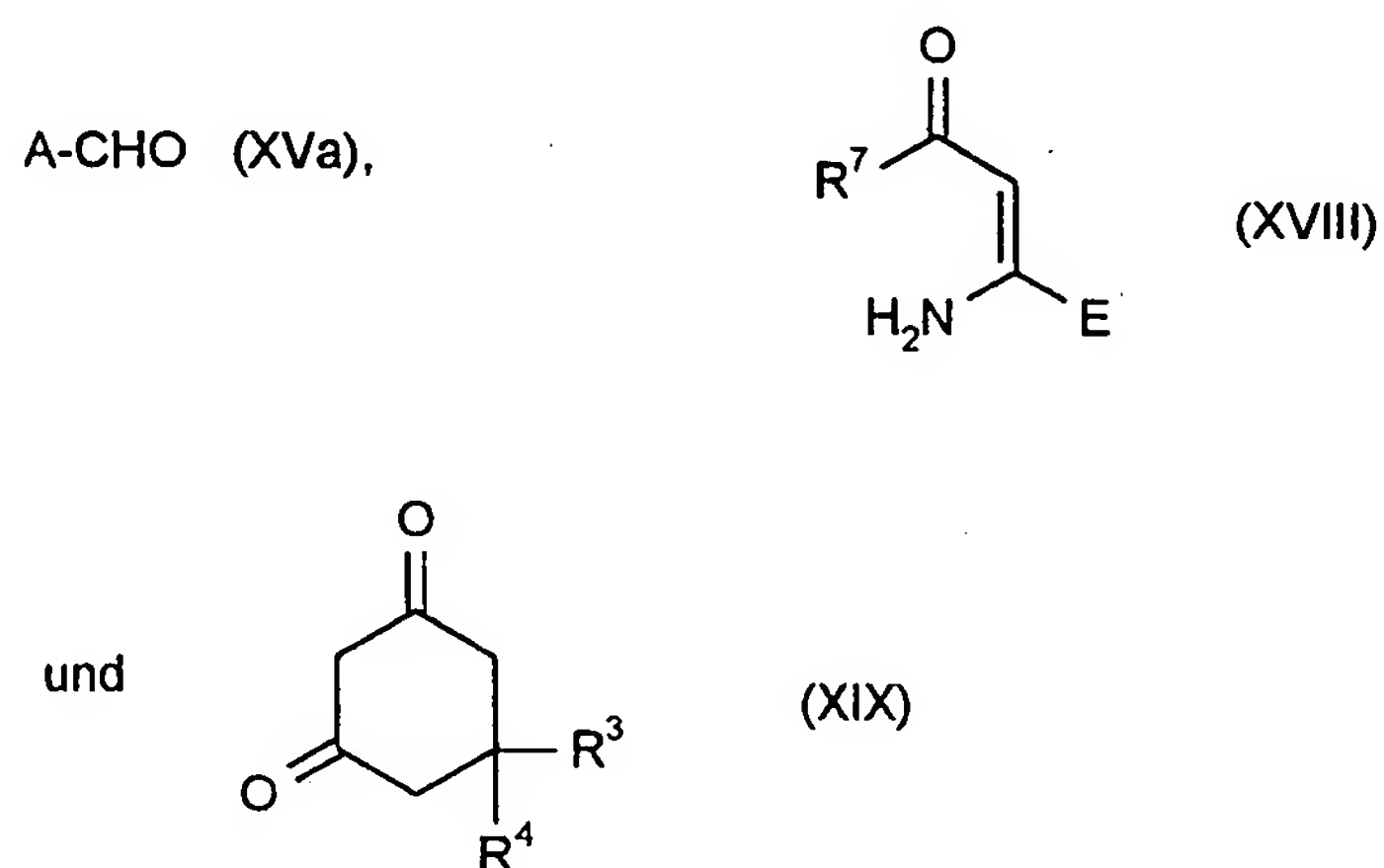
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (XV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt werden.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind als Species neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man

10

Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVa), (XVIII) und (XIX)



- 15 in welcher

A, E, R³, R⁴ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Säure umgesetzt.

20

Als Lösemittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich die oben aufgeführten Ether oder Alkohole. Bevorzugt ist Diisopropylether.

Als Säuren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich im allgemeinen organische Carbonsäuren und anorganische Säuren, wie beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure und Trifluoressigsäure. Bevorzugt sind Trifluoressigsäure und Oxalsäure.

5

Die Säure wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt 1 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) eingesetzt.

10

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei der Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösemittels.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) und (XIX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX)



in welcher

25

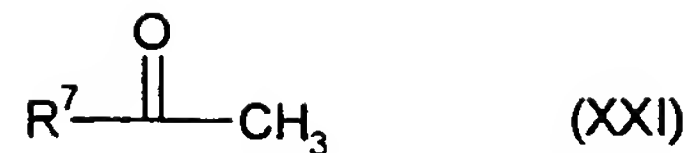
E die oben angegebene Bedeutung hat

und

30

R¹⁹ für C₁-C₄-Alkyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI)



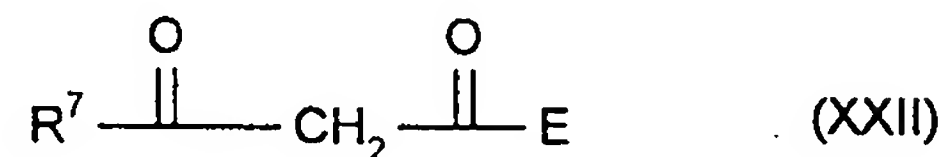
in welcher

5

R^7 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einem Lösemittel in Anwesenheit von 18-Krone-6-ether die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)

10



in welcher

15

R^7 und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt

und anschließend mit Ammoniumacetat in inerten Lösemitteln umgesetzt.

20

Als Lösemittel für den ersten Schritt des Verfahrens eignen sich die oben aufgeführten Ether und Kohlenwasserstoffe, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt ist.

25

Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) eignen sich Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

Alle Schritte des Verfahrens erfolgen bei der jeweiligen Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösemittels und bei Normaldruck.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI) sind teilweise bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind als Species partiell neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut
15 bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.

20 Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgendem Test bestimmt:

CETP-Inhibitions-Testung

Gewinnung von CETP

25 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion (d>1,21 g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia)
30 Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose®

(Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fractionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

5

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 ml 3H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1 -mC/ml gelöst in Ethanol !) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

10

Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfraktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

20

Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. 5x10⁶ cmp pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

25

CETP-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ³H-Cholesterolester von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

30

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Im Testansatz werden 10 ml HDL-³H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 ml Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN₃ pH 7,4 mit 10 ml CETP (1 mg/ml) und 3 ml Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 ml Puffer, 10 ml CETP bei 4°C sowie 10 ml CETP bei 37°C.

Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

In der folgenden Tabelle A sind die IC₅₀-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

Tabelle A:

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ -Wert (mol/l)
1	6 x 10 ⁻⁹
53	1 x 10 ⁻⁸
61	2,3 x 10 ⁻⁸

Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H₂O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die

Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.

Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 ml). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-Test oben beschrieben die Übertragung von ³H-Cholesterolester von HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA^Rbeads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 ml CETP werden für die Testung der Serum durch 10 ml der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit Seren von unbehandelten Tieren.

Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED₅₀-Wert angegeben.

In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamster aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 ml). Anschließend

werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

100 ml Serum-Verdünnung werden mit 100 ml Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, Gonzalez, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der

gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von Tetrahydrochinolinen der
5 allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur
Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des
Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung
sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitrate,
MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin,
10 Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitrate oder Voglibose mit
einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen
Formel (I).

15 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit
Cholesterin senkenden Vastatinen oder ApoB-senkenden Prinzipien kombiniert
werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien
oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

20 Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention
koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin,
25 Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind
zum Beispiel MTP-Inhibitoren.

Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder ApoB-Inhibitoren mit einer der
oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

30 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen
überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe,

Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfs-
lösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, oral, parenteral oder perlingual, insbesondere oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer

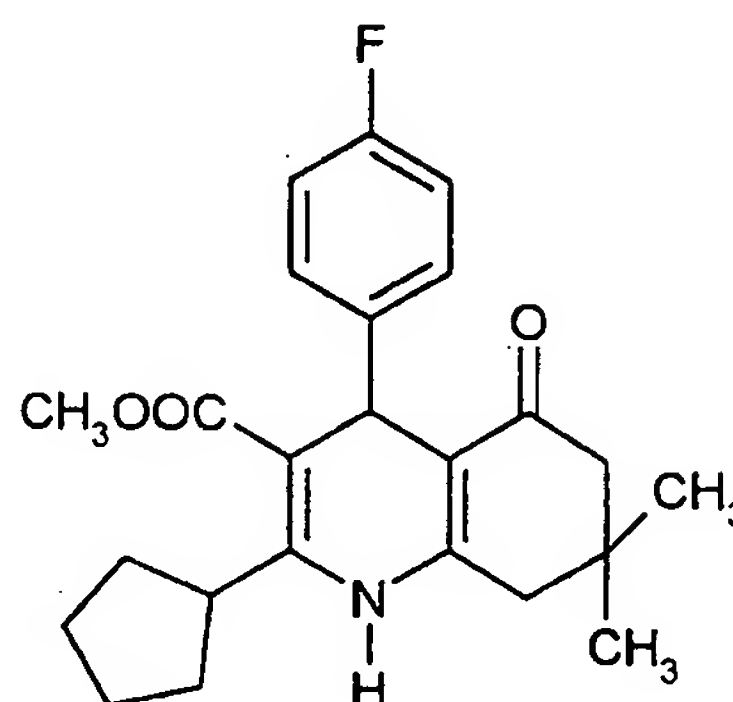
Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

5 **Verwendete Abkürzungen:**

	Cy	=	Cyclohexan
	EE	=	Essigester
	PE	=	Petrolether
10	THF	=	Tetrahydrofuran
	DAST	=	Dimethylaminoschwefeltrifluorid
	PTS	=	para-Toluolsulfonsäure
	PDC	=	Pyridiniumdichromat
	PE/EE	=	Petrolether / Essigsäureethylester
15	Tol	=	Toluol

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

- 5 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-oxo-7,7-dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäuremethylester



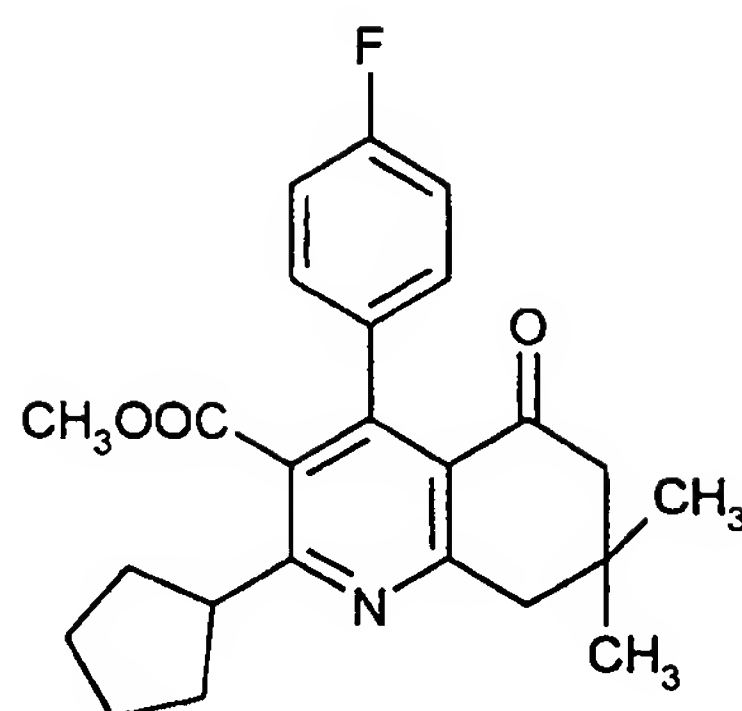
- 10 25,07 g (0,202 mol) p-Fluorbenzaldehyd, 28,32 g (0,202 mol) 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon) und 34,18 g (0,202 mol) 3-Amino-3-cyclopentylacrylsäure-ethylester werden in 400 ml Ethanol 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zu Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 180 ml Toluol unter Erwärmen suspendiert, beim Abkühlen mit
- 15 Petrolether überschichtet, wobei Kristallisation einsetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt.

Ausbute: 41,21 g (51% d.Th.)

DC: $R_f = 0,07$ (Toluol / Essigester = 9:1)

20 **Beispiel II**

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-oxo-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester



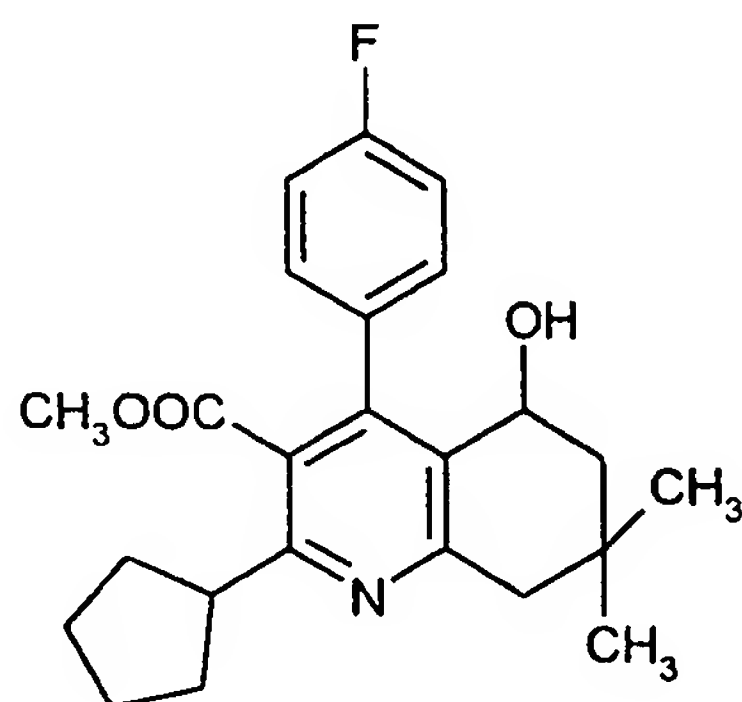
5 Zu einer Lösung von 41,2 g (0,104 mol) der Verbindung aus Beispiel I in 300 g Dichlormethan p.a. gibt man 23,6 g (0,104 mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzio-
chinon (DDQ) und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird über 500 ml Kieselgel 60 (0,04 bis 0,063 mm) abgesaugt, mit 300 g Dichlormethan nachgewa-
schen, die vereinigten Filtrate bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol im Gradient-Modus mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 38,31 g (94% d.Th.)

10 DC: $R_f = 0,6$ (Toluol / Essigester 9:1)

Beispiel III

15 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-
3-carbonsäuremethylester



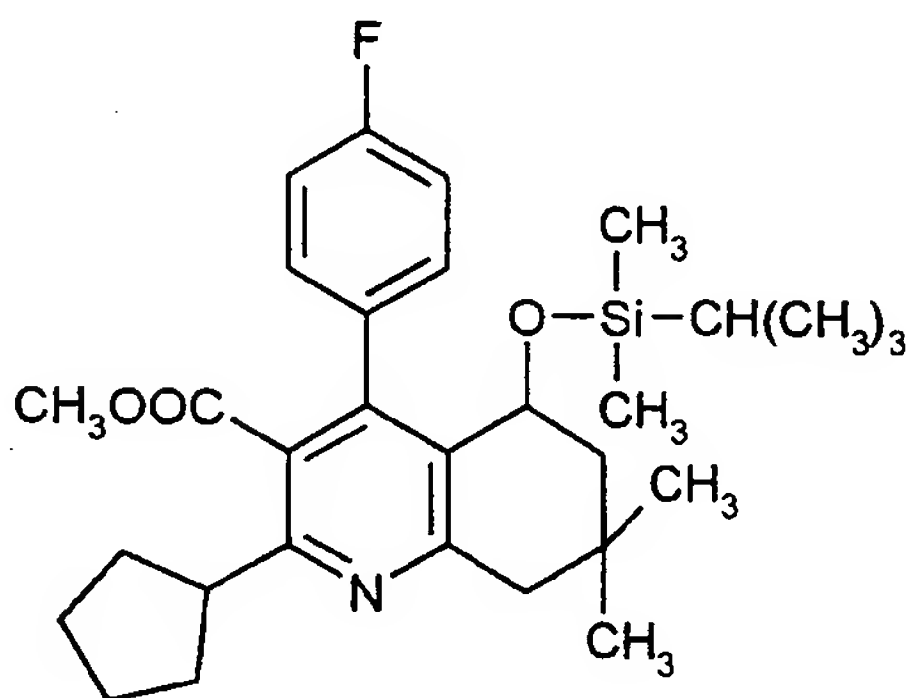
28 g (70,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel II werden unter Argon in 700 ml Toluol p.a. gelöst, auf -78°C gekühlt und 84,96 ml (84,96 mmol; 1,2 eq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; 1,0 molar in Toluol) innerhalb von 20 min zugetropft. Nach 5 min Rühren bei -78°C wird das Kältebad entfernt und 15 min nachgerührt. Danach tropft man 500 ml 20%ige Kaliumnatriumtartratlösung hinzu und versetzt die Lösung mit 600 ml Essigester. Nach 1 Stunde Rührzeit wird die wäßrige Phase abgetrennt, noch zweimal mit Essigester nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 27,66 g (98,2% d.Th.)

DC: $R_f = 0,37$ (Toluol / Essigester, 9:1)

Beispiel IV

5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäuremethylester



25,5 g (64,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 300 g Methylenchlorid gelöst und unter Argon nacheinander mit 28,83 ml (0,2476 mol; 3,8 eq.) 2,6-Lutidin und 32,56 ml (0,1418 mol, 2,12 eq.) Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester (TBS-Triflat) bei -10°C bis 0°C versetzt. Nach 1 Stunde Rühren ohne Kühlung wird der Ansatz mit 500 ml Ammoniumchloridlösung und 800 ml Essigester verrührt und mit 6 molarer Salzsäure ein pH-Wert von 5 bis 6 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert

und eingengt. Das Rohprodukt wird in Toluol gelöst und an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 31,5 g (96% d.Th.)

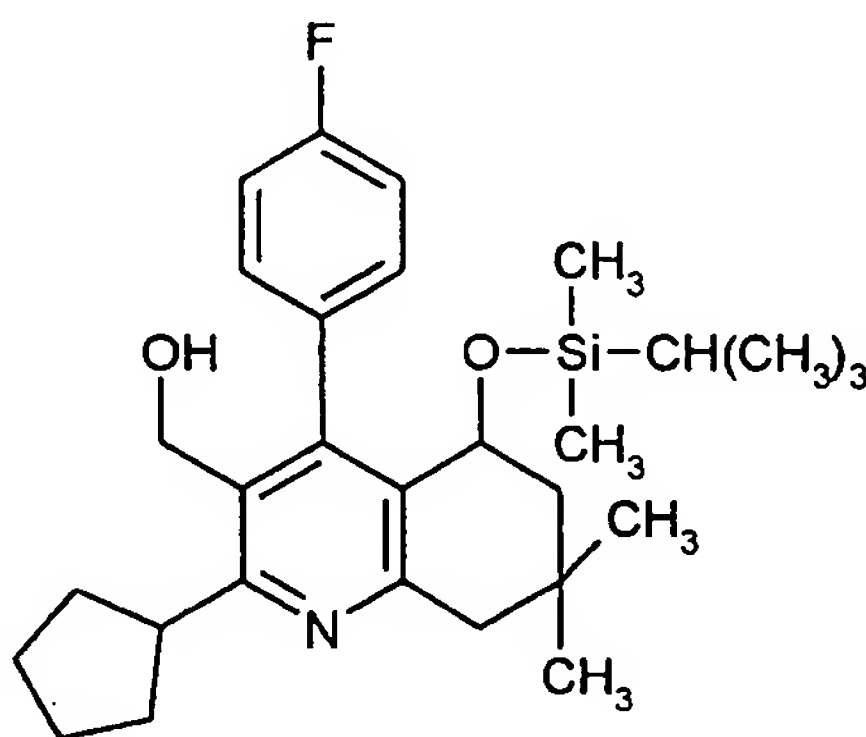
DC: $R_f = 0,76$ (Toluol / Essigester, 9:1)

5

Beispiel V

5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-
7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

10



41,6 g (81,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 700 g Toluol p.a. geöst und unter Argon auf -78°C gekühlt. 244 ml (0,244 mol; 3 eq.) DIBAL-H (1,0 molar in Toluol) werden innerhalb von 30-40 Minuten zugetropft und anschließend noch 15 min ohne Kühlung gerührt. Die Reaktionslösung wird in 700 ml 20%iger Kaliumnatriumtartratlösung eingerührt und mit 350 ml Essigester überschichtet. Nach 40 Minuten Rühren wird die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet.

20

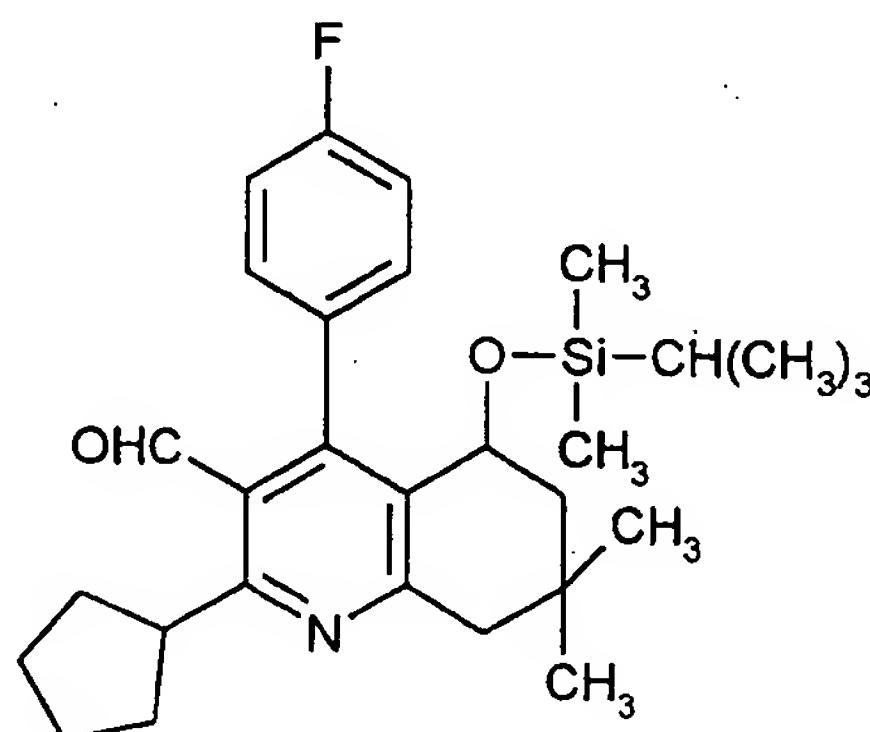
Ausbeute: 39,42 g (100% d.Th.)

DC: $R_f = 0,54$ (Toluol / Essigester, 9:1)

Beispiel VI

5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl)-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbaldehyd

5



10 Zu einer Lösung von 39,4 g (81,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 400 ml Dichlormethan gibt man 87 ml (1,23 mol, 1,5 eq.) DMSO und 56,7 ml (0,407 mol, 5 eq.) Triethylamin unter Argon bei 0-5°C hinzu. Danach erfolgt die Zugabe von 48,7 g (0,326 mol; 3,75 eq.) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und 2 Stunden Rühren bei Eiskühlung. Die Reaktionslösung wird mit 250 mg NaHCO₃-Lösung unter Rühren versetzt, die Methylenchlorid-Phase abgetrennt und die wäßrige Schicht noch zweimal mit Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand - gelöst in Toluol - wird an Kieselgel mittel Toluol, Toluol / Essigester chromatographiert.

15

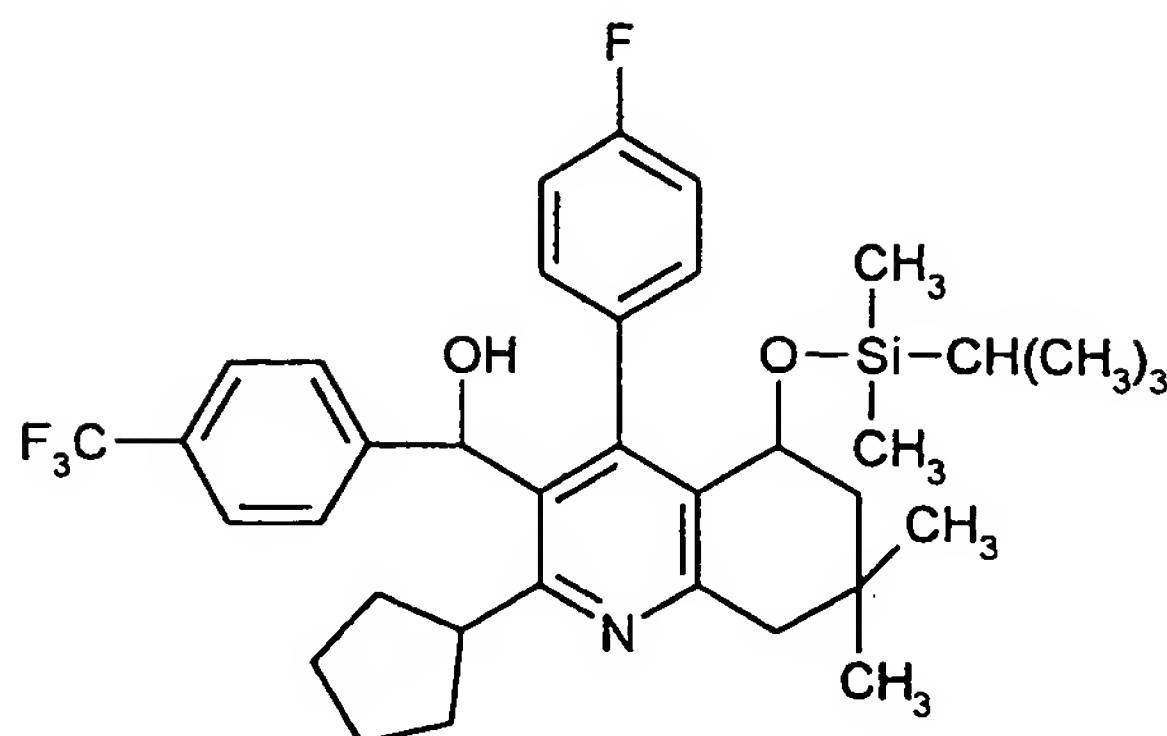
Ausbeute: 32,61 g (83% d.Th.)

DC: R_f = 0,92 (Toluol / Essigester, 9:1)

20

Beispiel VII

5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl)-4-(4-fluorphenyl)-3-[hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



5,50 g (0,2262 mol, 6 eq.) Magnesiumspäne werden in 230 g THF p.a. vorgelegt, unter Argon zum Rückfluß erhitzt und 7,92 ml (0,05655 mol; 1,5 eq.) 4-Brom-
 5 benzotrifluorid mit der Spritze zugetropft. Es wird 60 min unter Rückfluß gekocht, dann läßt man auf Raumtemperatur abkühlen (Grignard-Reagenz). 18,17 g (0,0377 mol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 115 g THF p.a. gelöst, unter Argon af
 ca. -78°C gekühlt und das Grignard-Reagenz unter Rühren zugegeben. Das Kältebad
 10 wird entfernt und der Ansatz 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird in 600 ml konz. Ammoniumchloridlösung und 500 ml Essigester unter Rühren verteilt, die organischen Phasen abgetrennt, die wäßrige noch einmal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Schichten mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Die Trennung der beiden Diastereomeren (Dia A und Dia B) erfolgt durch Chromatographie an 1 kg Kieselgel - Konditioniert mit
 15 Cyclohexan, indem man das Rohprodukt in 60 ml Cyclohexan / THF (9:1) eluiert. Man erhält nach Einengen der Fraktionen die 2 Diastereomerenpaare:

Ausbeuten:

Dia A: 18,5 g (78,2% d.Th.)

DC: $R_f = 0,54$ (Cyclohexan / THF, 9:1)

20

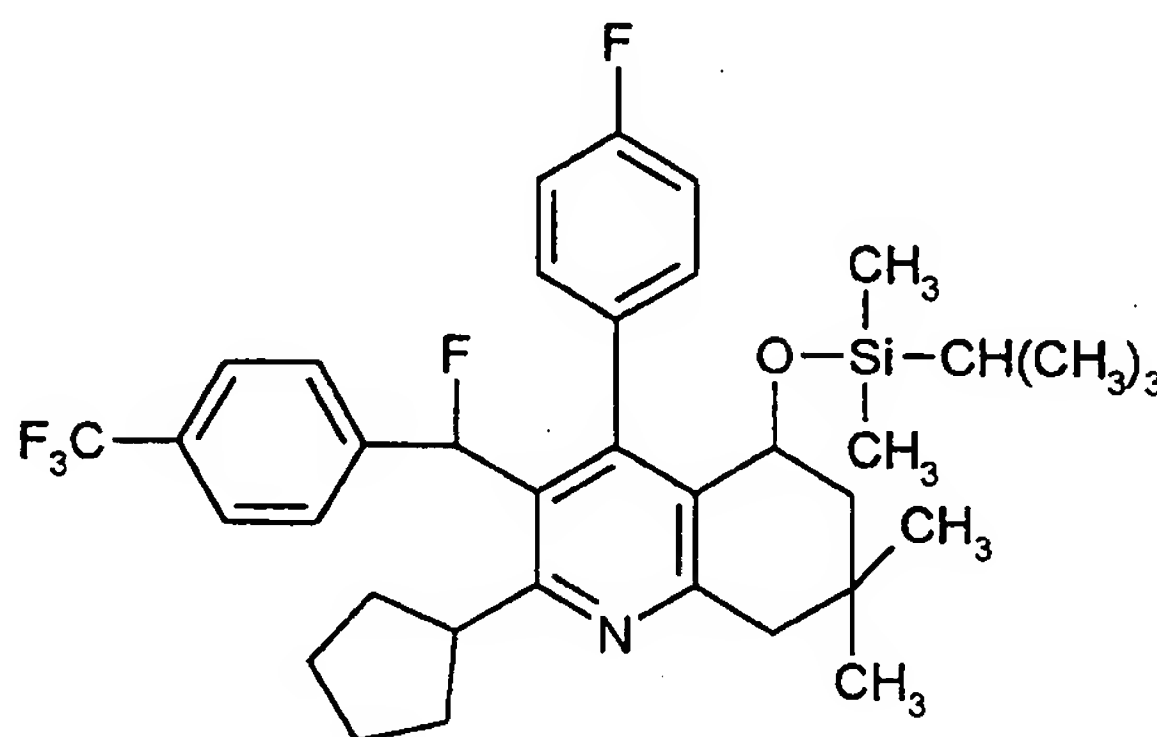
Dia B: 6,3 g (26,6% d.Th.)

DC: $R_f = 0,41$ (Cyclohexan / THF, 9:1)

Beispiel VIII

5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia A)

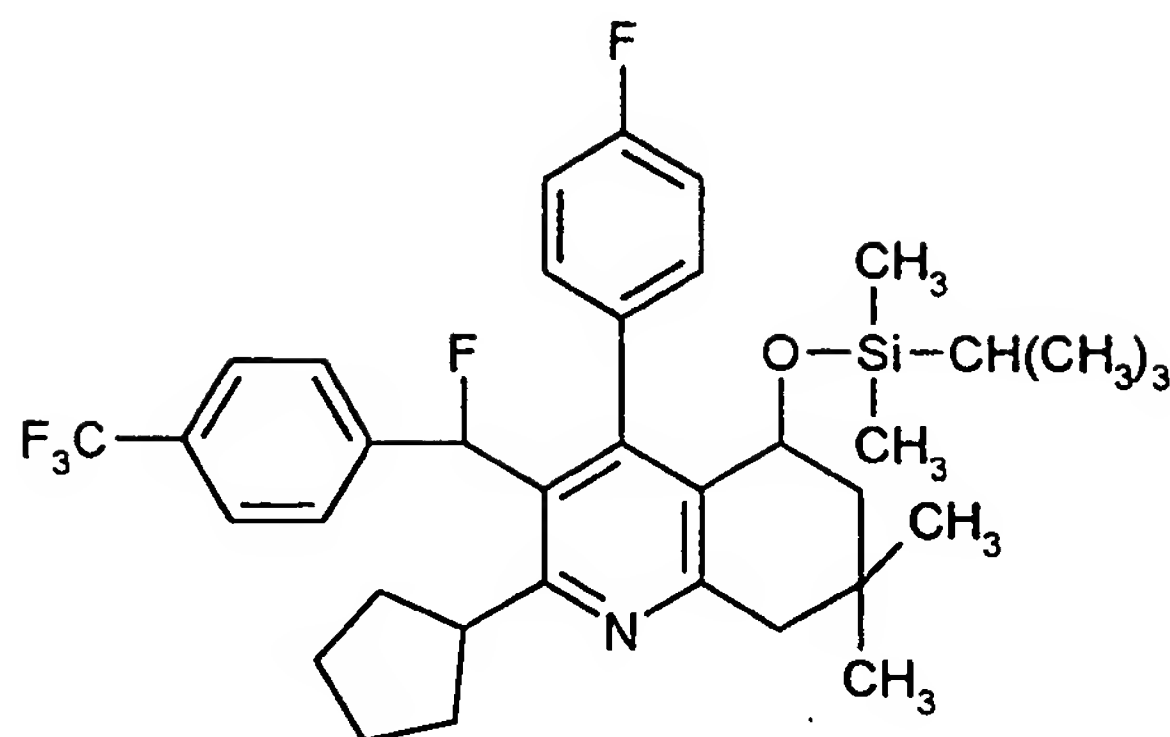
5



- Zu einer Lösung von 3,3 g (5,26 mmol) der Verbindung Dia A aus Beispiel VII in 150 ml Dichlormethan p.a. werden bei -78°C unter Argon 1,042 ml (7,88 mmol, 1,5 eq.) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) mittels Spritze zugegeben, danach das Kältebad weggenommen und 30 Minuten nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in Essigester/Ammoniumchloridlösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige noch dreimal mit Essigester extrahiert, das gesamte organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingengt und im Hochvakuum getrocknet.
- Ausbeute: 3,1 g (93,7% d.Th.)
- DC: $R_f = 0,79$ (Toluol / Essigester = 9:1)

Beispiel IX

- 5-(tert. Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Dia B)



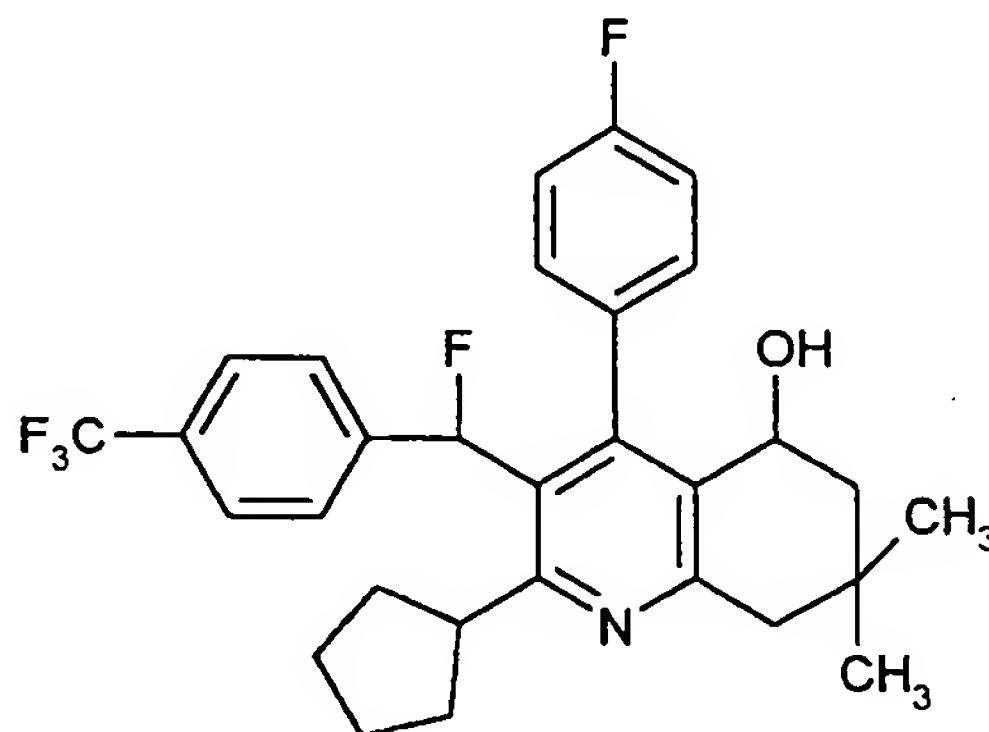
Analog Beispiel VIII werden 6,3 g (10 mmol) der Verbindung Dia B aus Beispiel VI in 200 g Dichlormethan p.a. mit 2,0 ml (15 mmol; 1,5 eq.) DAST bei -78°C umgesetzt.

Ausbeute: 5,9 g (93,6% d.Th.)

DC: $R_f = 0,75$ (Cyclohexan / THF 9:1)

Beispiel X

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-ol (Dia A)



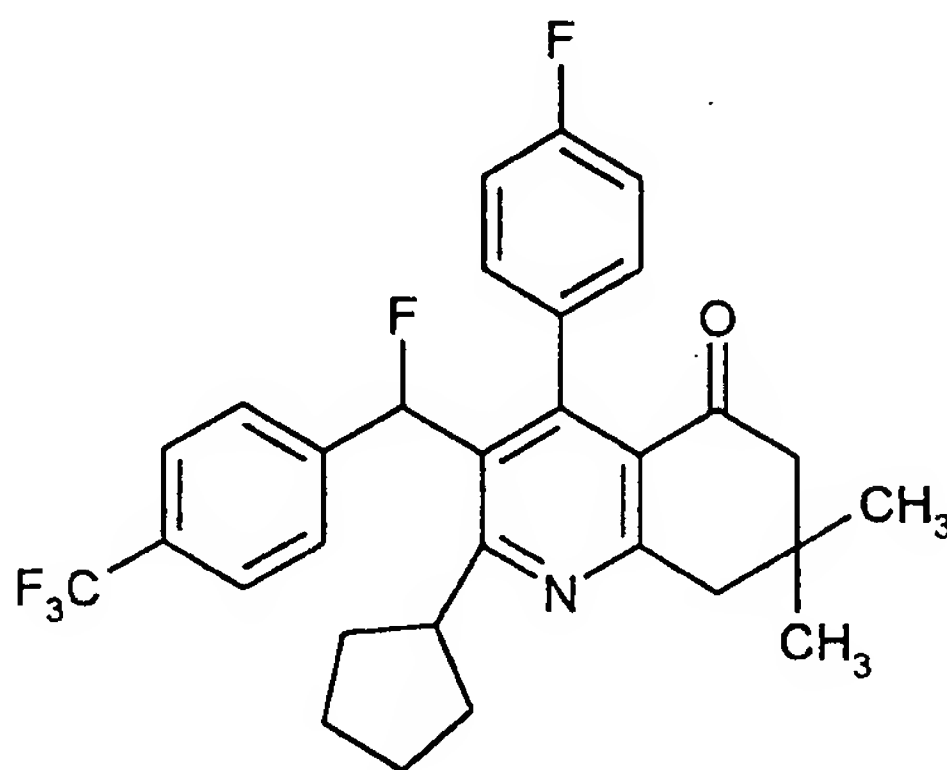
Zu 3,1 g (4,92 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII - gelöst in 200 ml Methanol und 46 ml THF - gibt man 60 ml 6 molare Salzsäure und rührt 1,5 Stunden bei 60°C. Die Reaktionslösung wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung eingerührt, die mit Essigester überschichtet ist. Die organische Phase wird abgetrennt, die

wäßrige noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird an 150 ml Kieselgel 60 voneinander mit Toluol und Toluol / Essigester (8:2) chromatographiert.

- 5 Ausbeute: 2,43 g (95,7% d.Th.)
DC: $R_f = 0,61$ (Toluol / Essigester, 9:1)

Beispiel XI

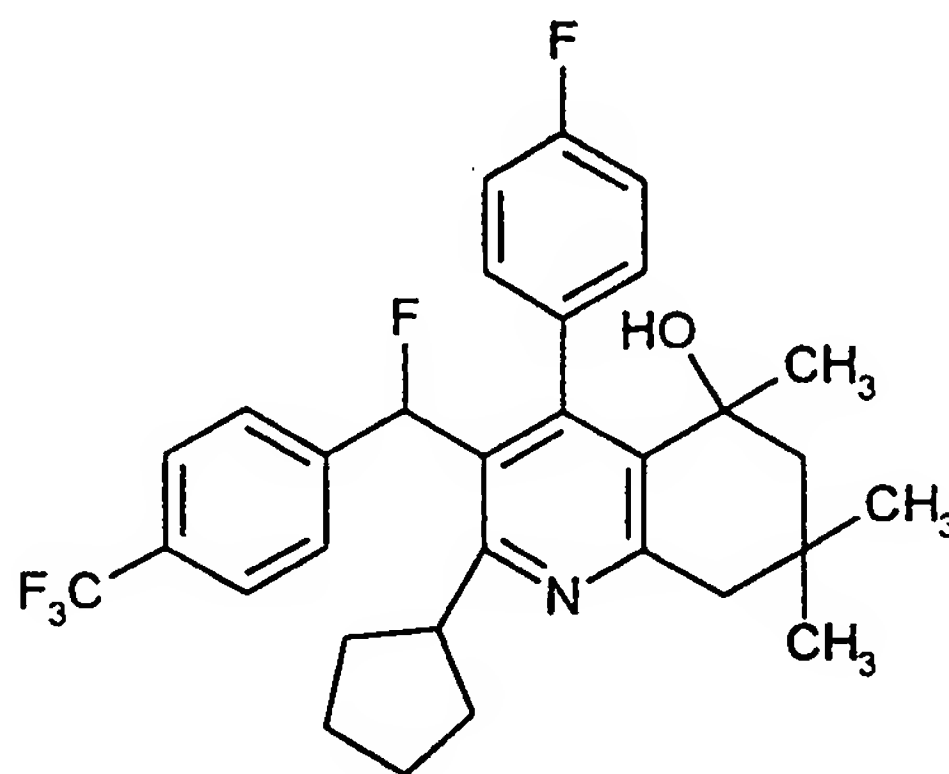
- 10 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-5-oxo-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin



- 15 3,0 g (5,819 mmol) der Verbindung Enantiomer I aus 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-ol werden in 270 ml Dichlormethan p.a. mit 6,57 g (17,452 mmol; 3 eq.) Pyridiniumdichromat bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 5 Stunden wird die Reaktionslösung auf 300 ml Kieselgel, das zuvor mit Dichlormethan konditioniert ist,
20 aufgetragen und mit Dichlormethan eluiert. Die Fraktionen mit dem reinen Produkt werden vereinigt und eingengt.
Ausbeute. 2,64 g
DC: $R_f = 0,66$ (Toluol / Essigester, 9:1)

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1 und 2**

- 5 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-5-methyl-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-5-ol



- 10 514 mg (1 mmol) der Ketoverbindung aus Beispiel XI werden in 50 ml Ether p.a. (über Molekularsieb getrocknet) gelöst, unter Argon auf -78°C gekühlt und mit 3,1 ml (5 mmol, 5 eq.) Methyllithium (1,6 molare Lösung in Ether) tropfenweise versetzt. Anschließend wird die Lösung 20 Stunden bei -30°C (Tiefkühlschrank) gelagert. Danach wird die Lösung auf -78°C gekühlt, mit 20 ml Ammoniumchloridlösung und
- 15 40 ml Toluol p.a. versetzt. Man entfernt das Kältebad und läßt die Lösung auf Raumtemperatur kommen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch zweimal mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand - gelöst in Toluol - wird an 500 ml Kieselgel mittels Cyclohexan unter Zusatz von wenig Essigester als Elutionsmittel
- 20 chromatographiert.

Beispiel 1: Isomer A: Ausbeute: 39 mg

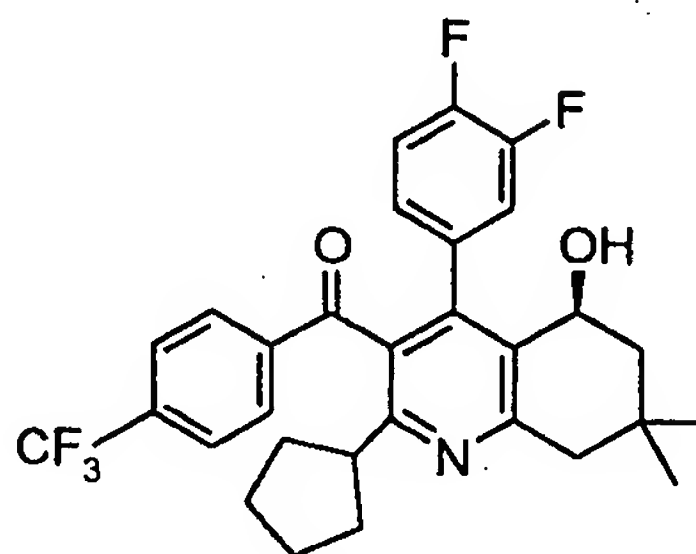
DC: R_f = 0,57 (Dichlormethan)

Beispiel 2: Isomer B: Ausbeute: 39 mg

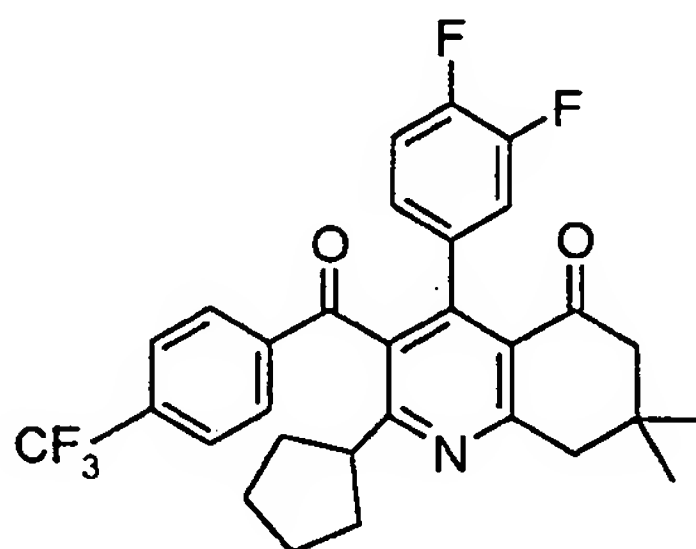
DC: R_f = 0,48 (Dichlormethan)

Beispiel 3

5 [2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



10 a) 2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on



15 0,9 g (1,7 mmol) 2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1H-chinolin-5-on wurden mit 4,5 g Braunstein (aktiviert) in 25 ml Methylenchlorid innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur zum Pyridin oxidiert. Nach dem Abtrennen des Braunsteins und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde mit Petrolether abgesaugt. Es resultierten 0,8 g Kristalle vom Schmelzpunkt: 210-212°C.

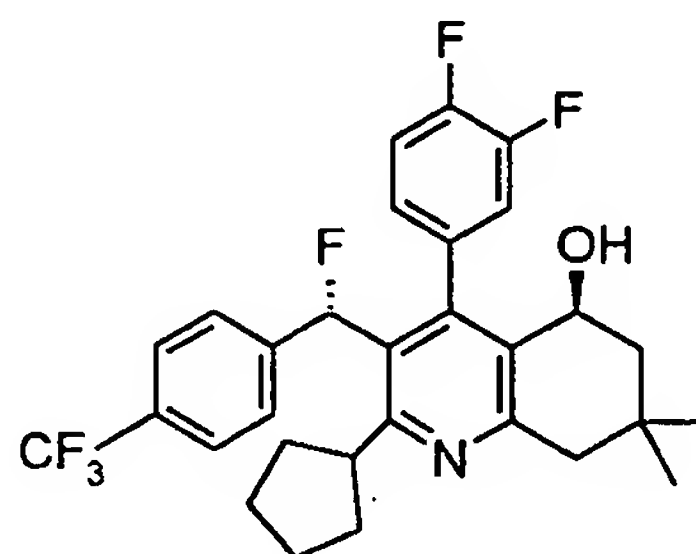
20

b) 2,1 g (4 mmol) 2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6H-chinolin-5-on wurden in 20 ml Tetrahydrofuran

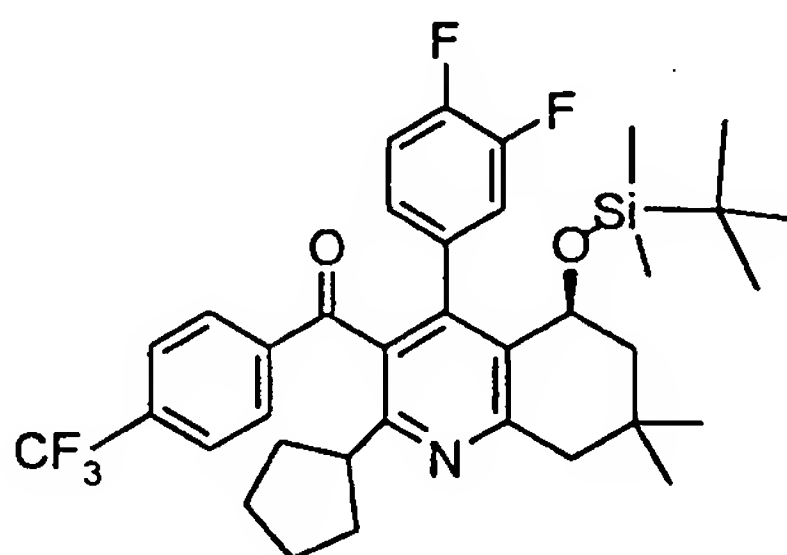
gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 0,2 g (1,2 mmol) 1R,2S-Aminoindanol und 2,7 ml (16 mmol) Borandiethylanilin-Komplex in 2 ml THF getropft. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Das Quenchen der Reaktion erfolgte nach etwa 20 Stunden mit 2,4 ml 1,2-Ethandiol. Das Tetrahydrofuran wurde abdestilliert, das resultierende Öl in Essigester aufgenommen und die organische Phase nach dem Waschen mit 2N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde heiß aus Cyclohexan umkristallisiert. Es resultierten insgesamt 1,4 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 166 - 168°C.

Beispiel 4

2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol

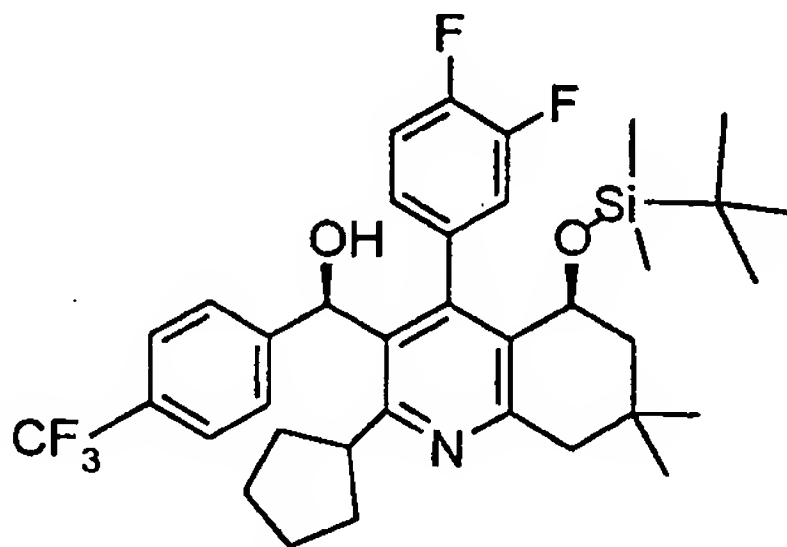


a) [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon



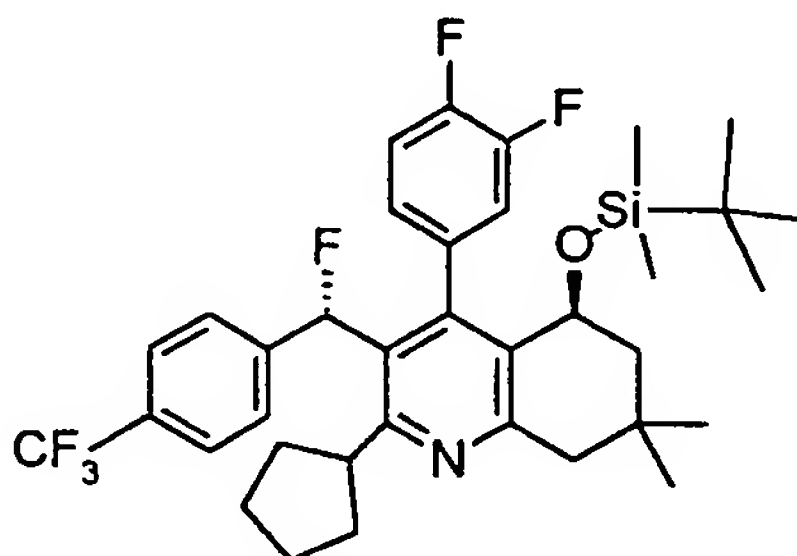
0,529 g (1 mmol) [2-Cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon werden in 6 ml abs. Toluol gelöst, mit 0,465 ml Lutidin bei -5°C versetzt. Es werden bei -5°C bis -10°C 0,459 ml (2 mmol) tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugegeben. Es wird 3 Stunden bei 20°C gerührt. Es wird mit Toluol verdünnt, die Reaktion wird mit 10 %iger wäßriger Ammoniumchloridlösung gequencht, die organische Phase mit 0,1 N Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über eine Säule gereinigt. Man erhält 620 mg farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 128°C - 129°C.

- b) [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanol



Zu 600 mg (0,93 mmol) [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon gelöst in 6 ml Toluol wurden bei 0°C 1,15 ml (4 mmol) Natriumbis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminatlösung (65 %ig in Toluol) getropft. Die Reaktion wurde nach 3,5 Stunden mit Methanol gequencht, mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Kalium-Natriumtartratlösung und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester gereinigt. Man erhält insgesamt 0,56 g farblosen Schaum.

- c) 5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin



5

Zu 200 mg (0,3 mmol) [5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanol gelöst in 2 ml Toluol wurden bei -5°C 0,06 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid gelöst in 10,15 ml Toluol getropft. Die Reaktion wurde nach 60 Minuten mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet, mit Toluol versetzt, und die organische Phase nochmals mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Es resultierten insgesamt 190 mg farbloses Öl

15

- d) 190 mg 5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(3,4-difluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin wurden in einer Mischung aus 1,6 ml 5 N Salzsäure, 2,3 ml Methanol und 1,5 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde bei RT, dann 2 Stunden bei 40°C - 45°C gerührt. Ein Teil der Verbindung fiel als Nebenprodukt aus. Man erhält 80 mg vom Schmp. 206-207°C. Die Mutterlauge wird mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Essigester versetzt. Die organische Phase wird nach erneutem Waschen mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält nach Kristallisation mit Heptan 40 mg der Base vom Schmp. 149-150°C.

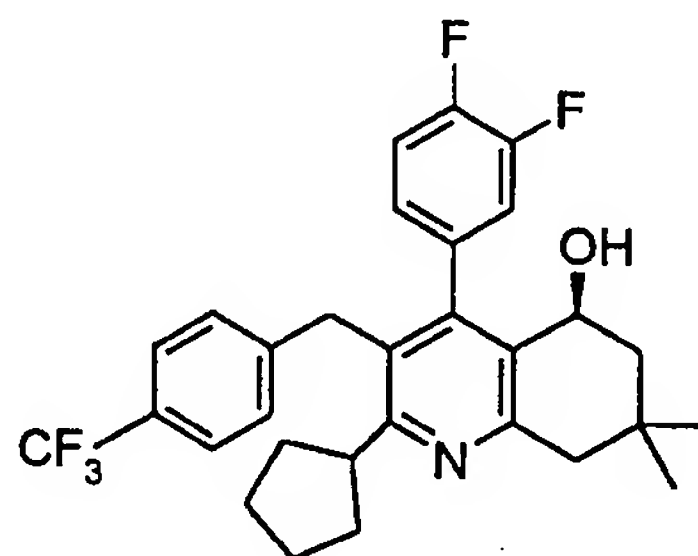
20

25

Beispiel 5

2-Cyclopropyl-4-(3,4-difluorphenyl)-3-(4-trifluormethylbenzyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol

5



10

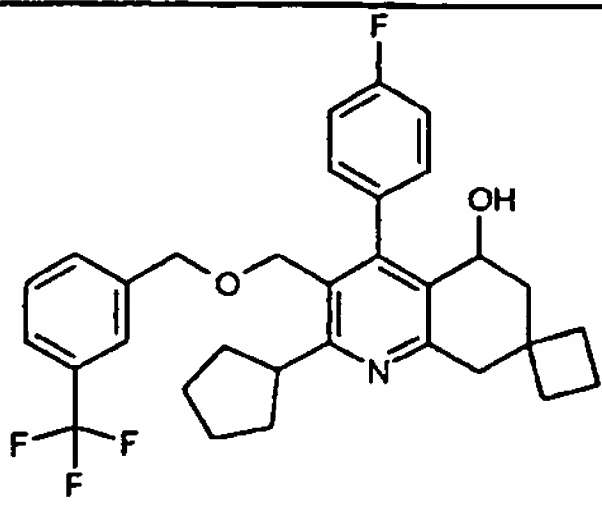
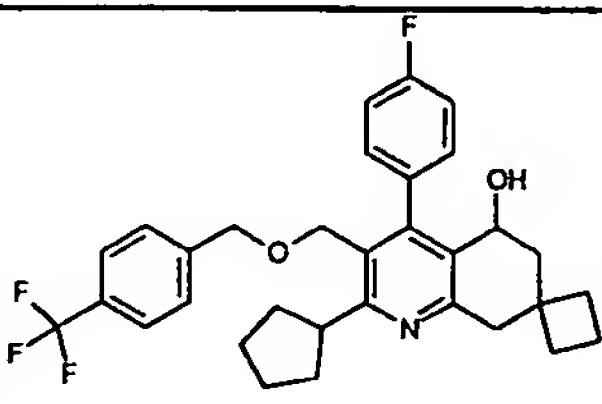
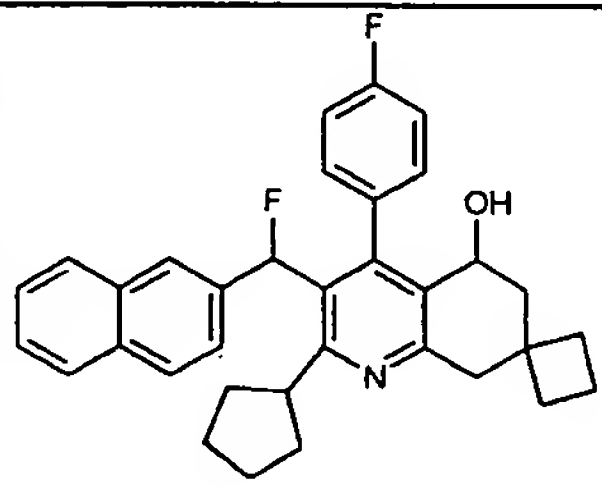
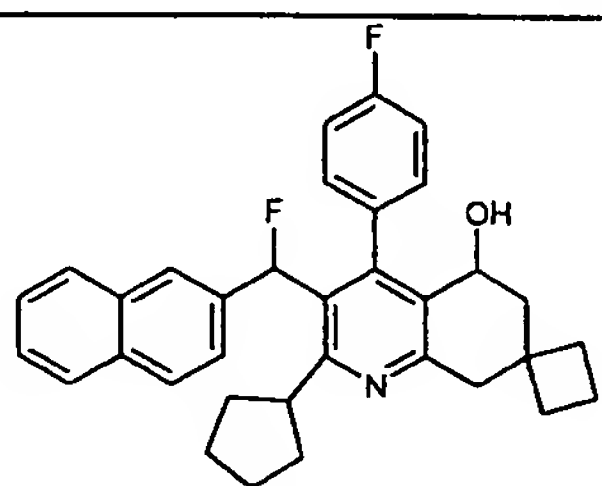
280 mg (0,52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 werden in 40 ml abs. Toluol gelöst und bei -10°C bis -15°C tropfenweise mit 3,5 ml 25%iger Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung versetzt. Es wird 1 Stunde gerührt, auf -70°C abgekühlt, und tropfenweise mit 0,2 ml Methanol versetzt. Bei 20°C wird mit Kochsalzlösung versetzt, getrennt und getrocknet. Der Eindampfrückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält nach Kristallisation aus Heptan 195 mg farblose Kristalle vom Schmp. 126-127°C.

15

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift der Beispiel 1 bis 5 hergestellt:

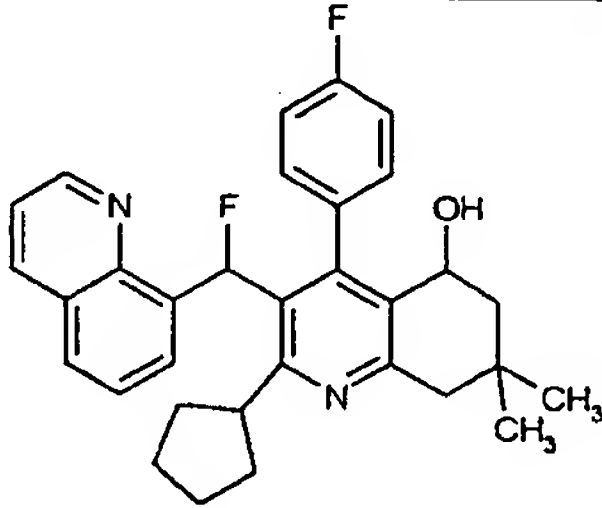
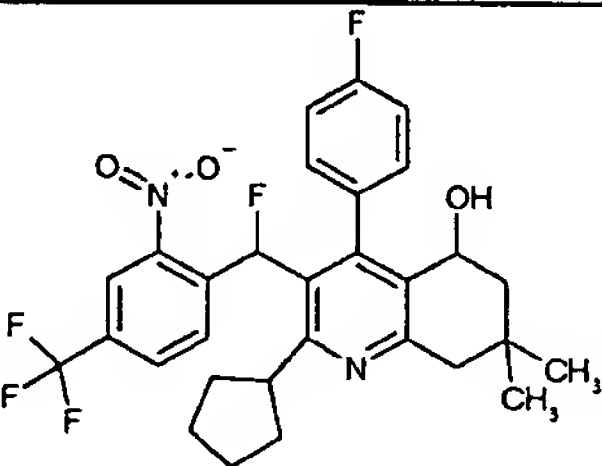
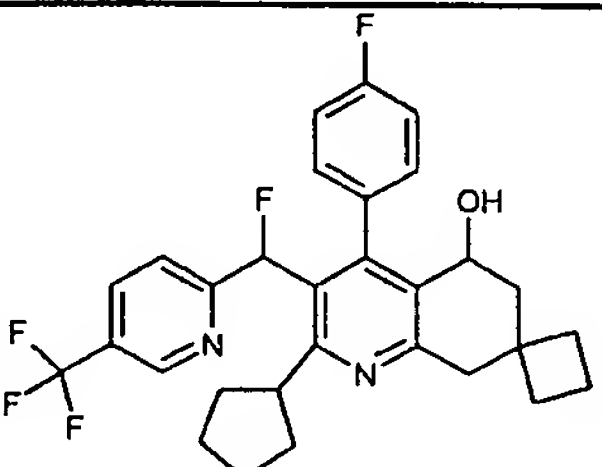
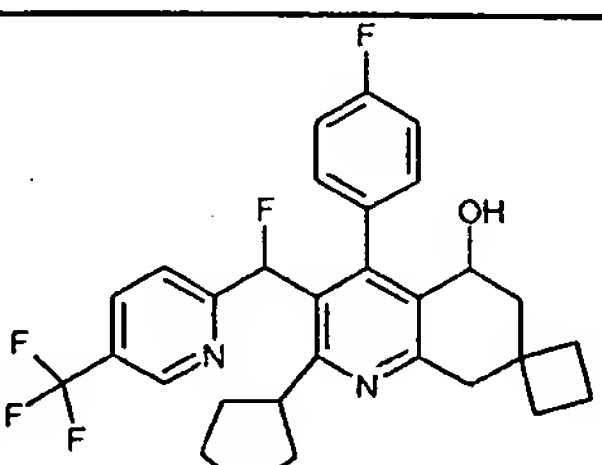
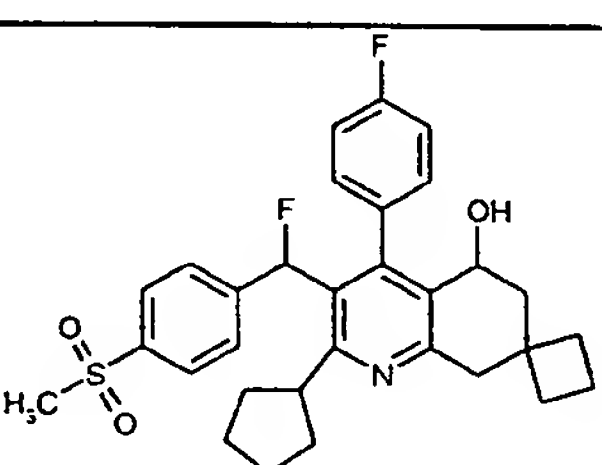
Tabelle 1:

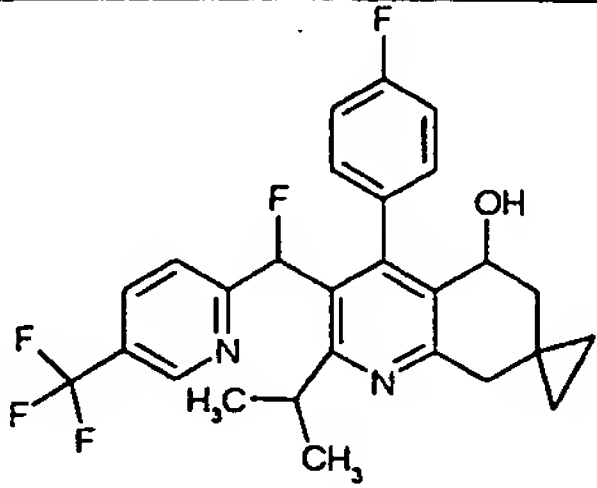
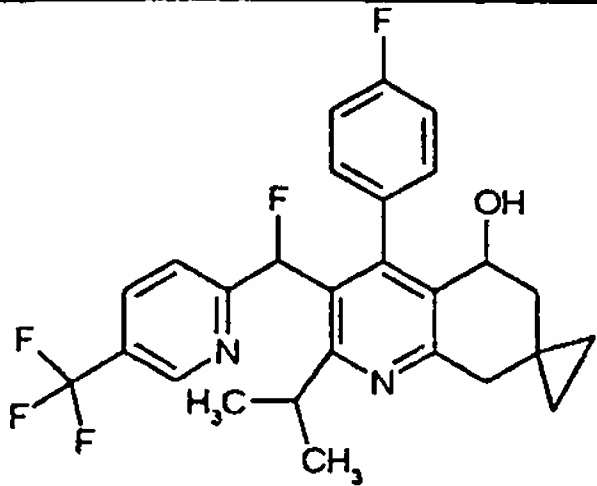
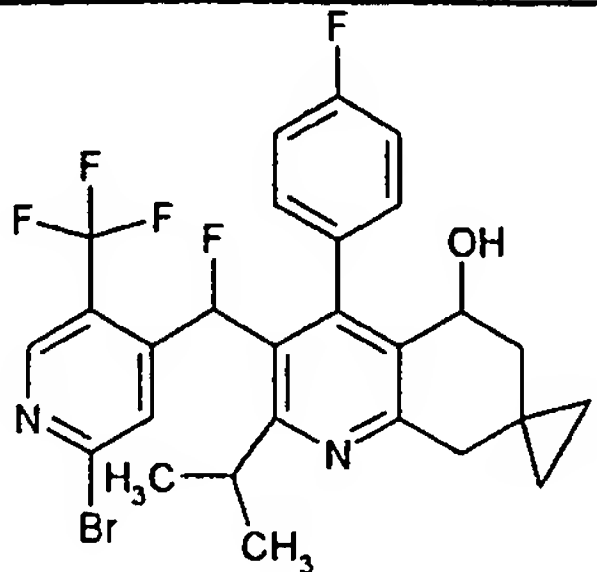
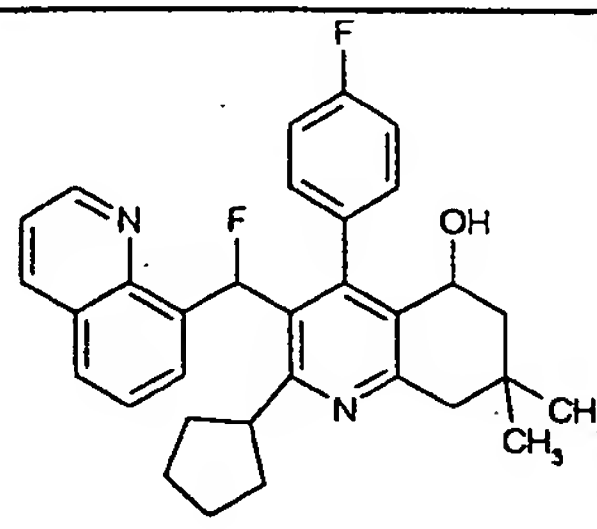
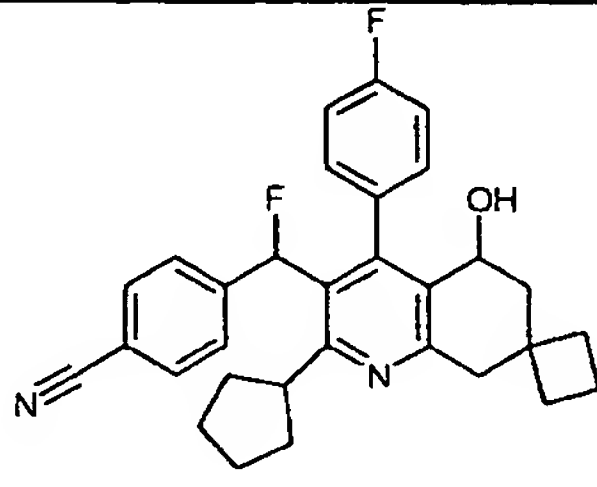
5

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
6		Racemat	0,50 Toluol/EE (9:1)
7		Racemat	Lichrosorb Si 60: 2,785 n-Heptan/Ethanol (95:5)
8		Diastereomer A	0,32 Cyclohexan/EE (9:1)
9		Diastereomer B	0,58 Toluol/EE (9:1)

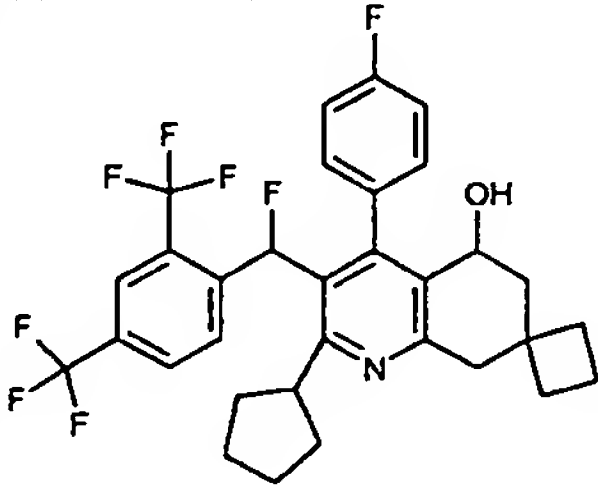
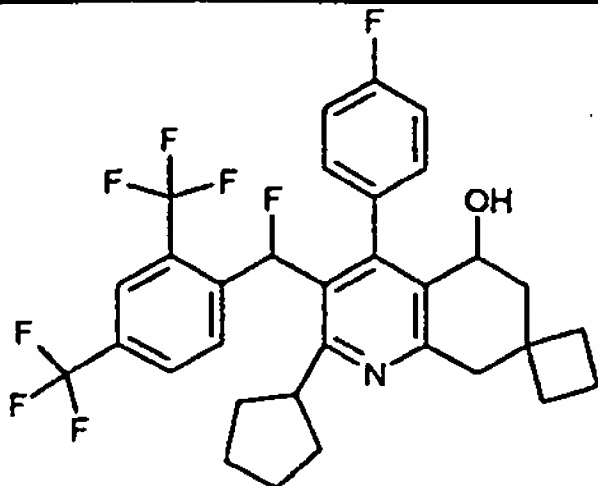
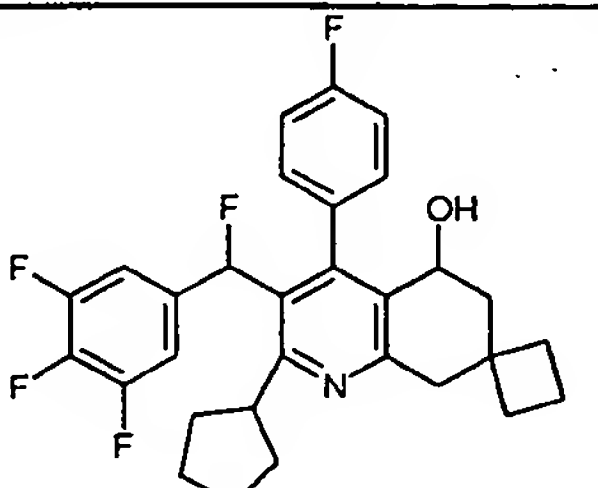
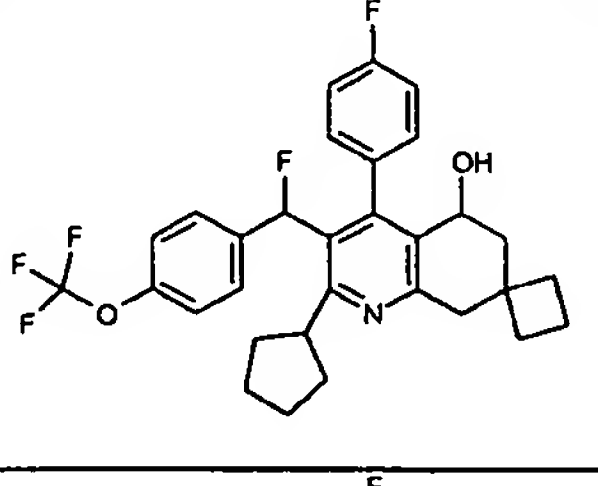
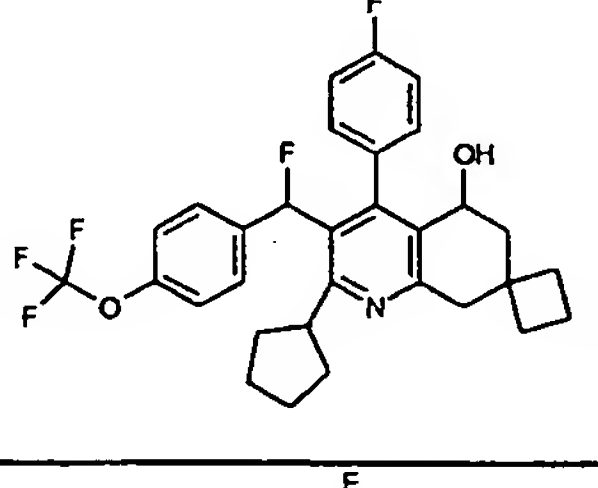
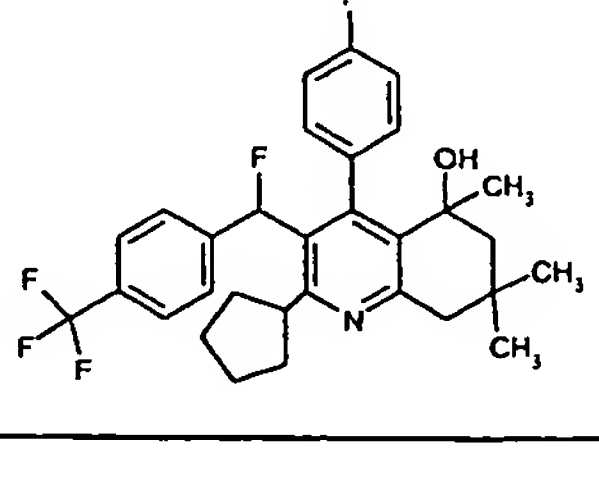
Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
10		Enantiomer II	Chiral AD: 79,551 n-Heptan/2-Propanol (99:1)
11		Enantiomer I	0,2 Cyclohexan/EE (9:1)
12		Enantiomer II	KBD 4922C-Säule: 9,50 (Bayer AG) n-Heptan/THF (100:3)
13		Diastereomer A	0,73 Toluol/EE (8:2)
14		Diastereomer B	0,16 Cyclohexan/EE (8:2)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
15		Diastereomer B	0,50 Toluol/EE (8:2)
16		Diastereomer A	0,40 Cyclohexan/EE (8:2)
17		Diastereomer A	0,55 Toluol/EE (9:1)
18		Diastereomer B	0,48 Toluol/EE (9:1)
19		Racemat	0,34 Toluol/EE (95:5)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
20		Diastereomer B	0,53 Toluol/EE (9:1)
21		Diastereomer A,B	0,43 und 0,46 Toluol/EE (95:5)
22		Enantiomer I	KBD 4922 C-Säule: 4,82 (Bayer AG) n-Heptan/THF (9:1)
23		Enantiomer II	KBD 4922 C-Säule: 7,32 (Bayer AG) n-Heptan/THF (9:1)
24			0,41 Toluol/EE (95:5)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
25		Diastereomer A	0,16 Toluol/EE (95:5)
26		Diastereomer B	0,66 Toluol/EE (9:1)
27			0,22 Toluol/EE (9:1)
28		Diastereomer A	0,44 Toluol/EE (9:1)
29		Diastereomer A	0,36 Toluol/EE (95:5)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
30		Diastereomer B	0,37 Toluol/EE (95:5)
31		Diastereomer A	0,48 Toluol/EE (95:5)
32		Diastereomer B	0,45 Toluol/EE (95:5)
33		Racemat	0,42 Toluol/EE (9:1)
34		Diastereomer B	0,65 Toluol/EE (9:1)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
35		Diastereomer A	0,47 Toluol/EE (95:5)
36		Diastereomer B	0,45 Toluol/EE (95:5)
37		Diastereomer A	0,61 Toluol/EE (9:1)
38		Diastereomer A	0,33 Toluol/EE (9:1)
39		Diastereomer B	0,32 Toluol/EE (9:1)
40		Diastereomer A	0,57 Dichlormethan

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
41		Diastereomer B	0,48 Dichlormethan
42		Diastereomer A	0,51 Cyclohexan/EE (8:2)
43		Diastereomer B	0,44 Cyclohexan/EE (8:2)
44		Diastereomer A	0,52 Methylenchlorid
45		Diastereomer B	0,41 Methylenchlorid
46			Smp.: 166-168°C

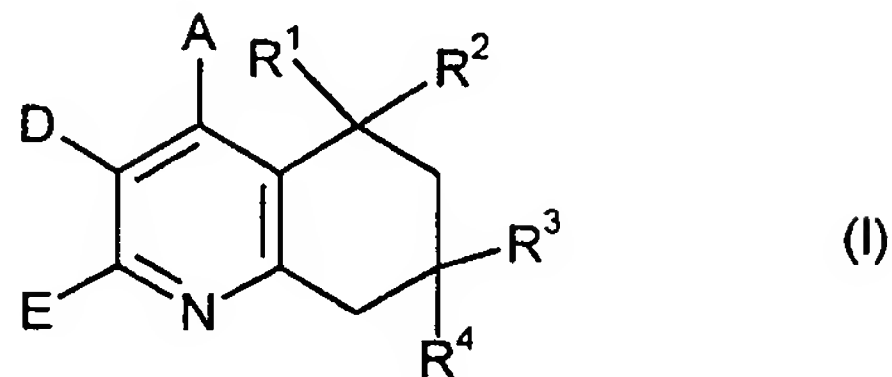
Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
47			Smp.: 171-174°C
48			Smp.: 157-162°C
49			Smp.: 167-168°C
50		Diastereomer B	0,33 Toluol/EE (7:3)
51			Smp.: 153-155°C
52			Smp.: 168-169°C

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
53			Smp.: 156-158°C
54			Smp.: 175-176°C
55			Smp.: 138-139°C
56			Smp.: 136-137°C
57			Smp.: 206-207°C
58		Mixture of Diastereomers	0,62 Toluol/EE (9:1)

Beispiel-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert/Smp. (°C)
59		Diastereomer A	0,52 Methylenchlorid
60		Diastereomer B	0,41 Methylenchlorid
61		Atropisomer	Smp.: 129°C (ab 129°C)
62			Smp.: 106-108°C
63		Atropisomer	0,19 und 0,39 Petrolether/EE (10:1)
64			0,37 Toluol/EE (20:1)

Patentansprüche

1. Tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel (I)



5

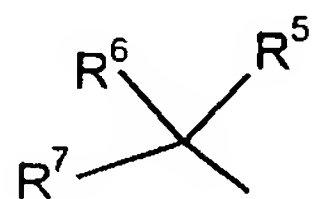
in welcher

10

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

15

D für einen Rest der Formel



oder $R^8CH_2O-CH_2$ steht,

worin

20

R^5 und R^6 gemeinsam eine Carbonylgruppe ($=O$) bilden,

oder

25

R^5 Wasserstoff bedeutet

und

R^6 Halogen oder Hydroxy bedeutet,

oder

5 R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,

10 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy oder durch einen Rest der Formel $-SO_2-CH_3$ oder $-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

15

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

E für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

25

R^1 für Hydroxy steht,

und

R^2 für Wasserstoff oder für Methyl steht,

30

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen stehen,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine spiroverknüpfte Alkylkette mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden,

5

und deren Salze und N-Oxide.

2. Tetrahydrochinoline der Formel nach Anspruch 1,

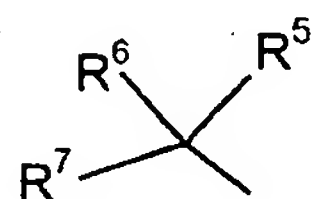
10

in welcher

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

15

D für einen Rest der Formel



oder $R^8CH_2O-CH_2$ steht,

20

worin

R^5 und R^6 gemeinsam eine Carbonylgruppe ($=O$) bilden,

oder

25

R^5 Wasserstoff bedeutet

und

30

R^6 Fluor oder Hydroxy bedeutet,

oder

R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten,

5

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl, Benzo-
thiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeuten, die gege-
benenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor,
Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy,
10 Amino oder Dimethylamino substituiert sind,

E für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen steht,

15

R^1 für Hydroxy steht,

und

20

R^2 für Wasserstoff oder für Methyl steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Methyl stehen,

oder

25

R^3 und R^4 gemeinsam einen spiroverknüpften Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder
Cyclopentylring bilden,

und deren Salze und N-Oxide.

30

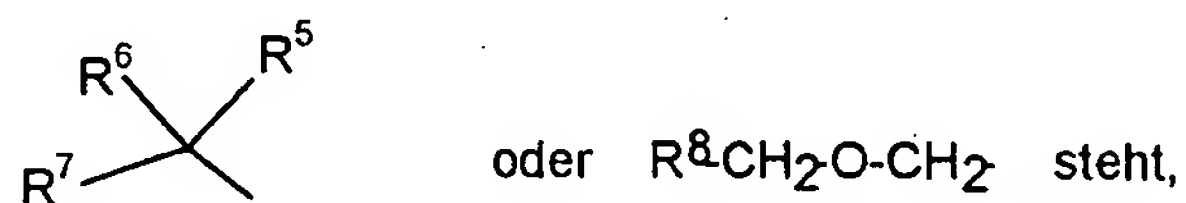
3. Tetrahydrochinoline der Formel nach Anspruch 1,

in welcher

5 A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist,

D für einen Rest der Formel

10



worin

15 R⁵ und R⁶ gemeinsam eine Carbonylgruppe (=O) bilden,

oder

R⁵ Wasserstoff bedeutet

20

und

R⁶ Fluor oder Hydroxy bedeutet,

25

oder

R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten,

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Phenyl, Naphthyl,
30 Benzothiazolyl, Chinolyl, Pyrimidyl oder Pyridyl bedeu-

ten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, Amino oder Dimethylamino substituiert sind,

5

E für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

10

R¹ für Hydroxy steht,

und

R² für Wasserstoff oder für Methyl steht,

15

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl stehen,

oder

20

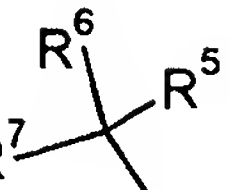
R³ und R⁴ gemeinsam einen spiroverknüpften Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylring bilden,

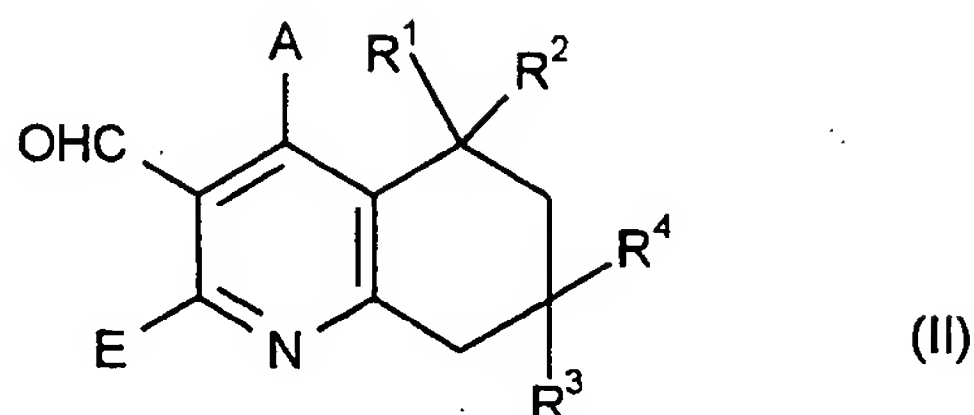
und deren Salze und N-Oxide.

25

4. Tetrahydrochinoline nach Anspruch 1 bis 3 als Arzneimittel.

5. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrochinolinen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall D für den Rest R^7  steht, in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



5

in welcher

A, E, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

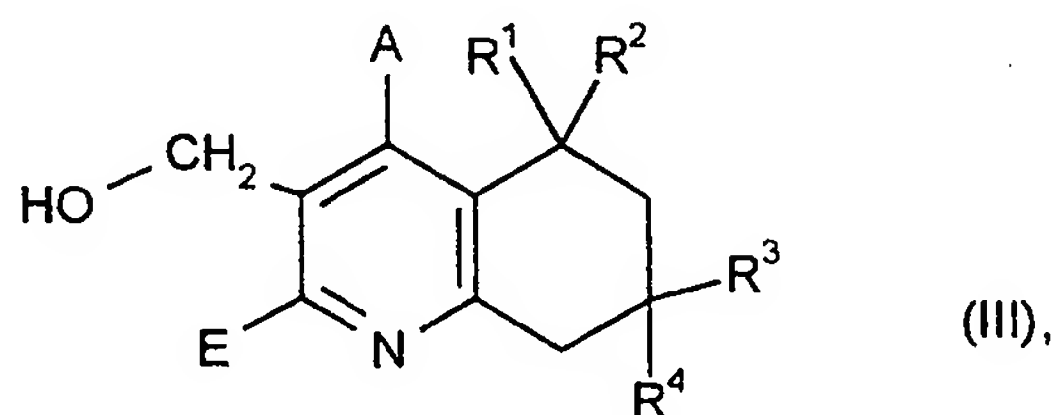
10

mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Lithium-organischen-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,

15

oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R^8 -CH₂-O-CH₂ steht, in welcher R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

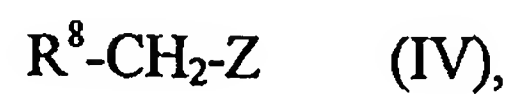


20

in welcher

A, E, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



5 in welcher

R^8 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10

Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

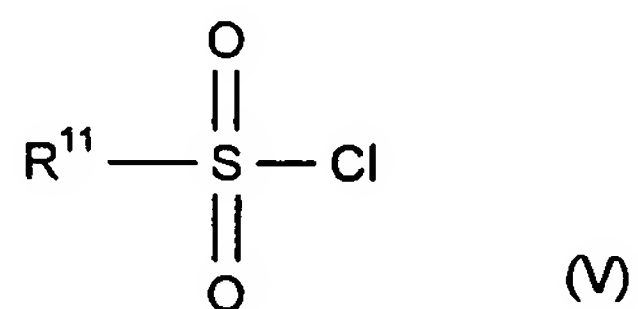
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umgesetzt,

15

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

20



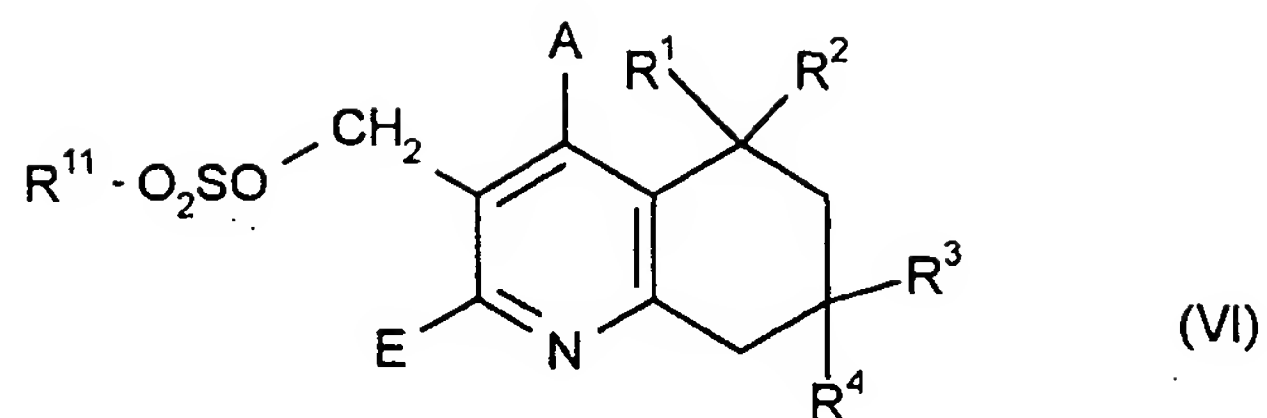
in welcher

25

R^{11} für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

- 72 -



in welcher

5 A, E, R¹, R², R³, R⁴ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel
(VII)



in welcher

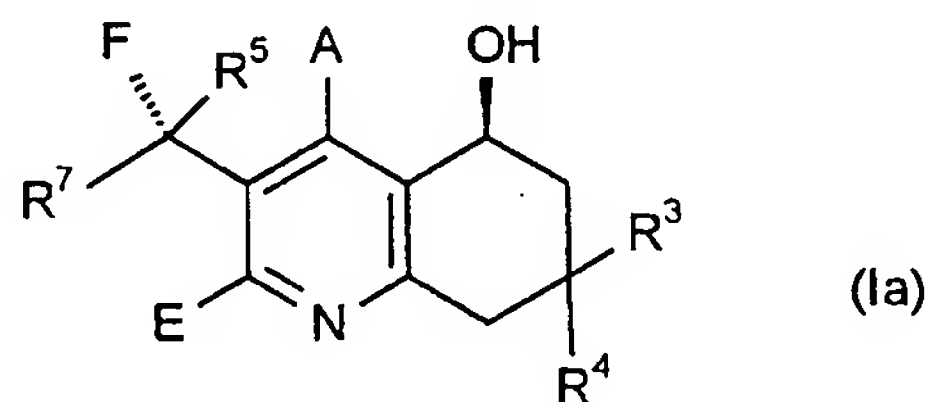
R⁸ die oben angegebene Bedeutung hat,

15

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,

oder

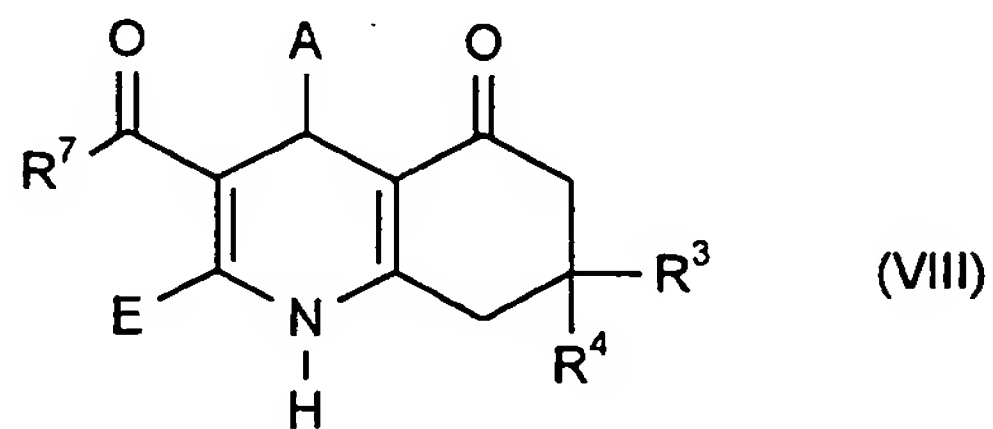
20 [D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

25

A, E, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



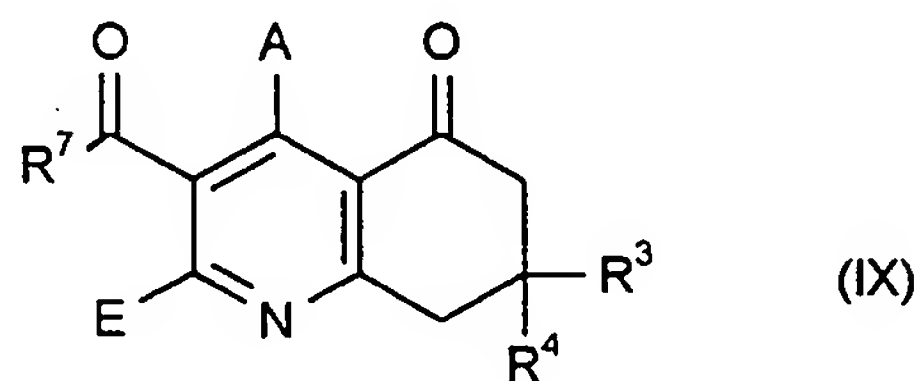
5

in welcher

A, E, R³, R⁴ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

10

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

15

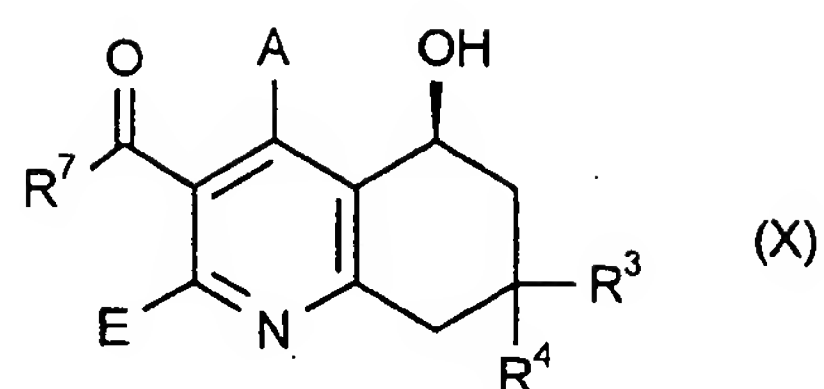
R³, R⁴, R⁷, A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

oxidiert,

20

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu
den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

- 74 -

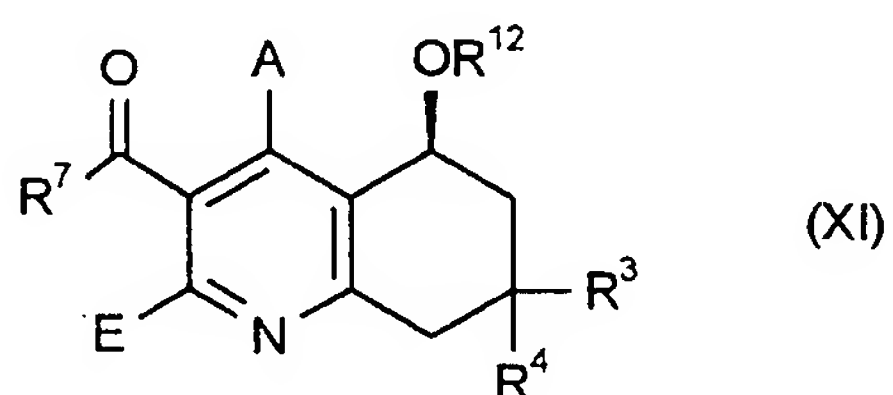


in welcher

5 R^3 , R^4 , R^7 , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

10 diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

15 R^3 , R^4 , R^7 , A und E die oben angegebene Bedeutung haben

und

20 R^{12} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-\text{SiR}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}$ steht,

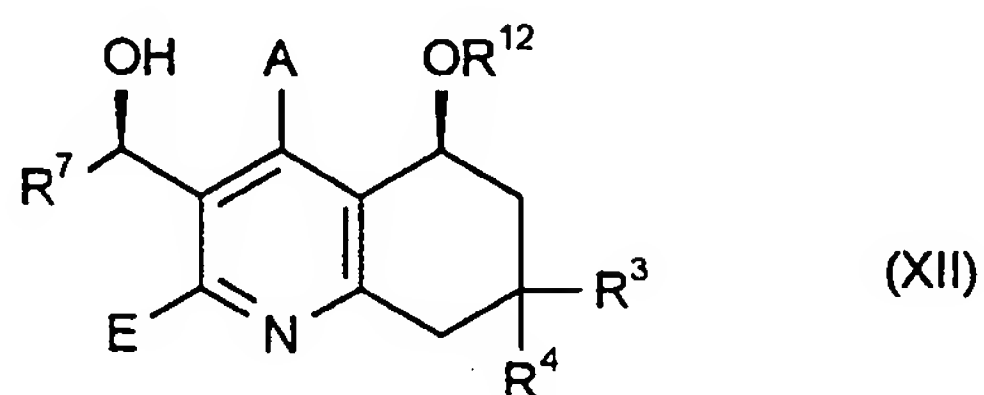
worin

R^{13} , R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt,

5

aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



10

in welcher

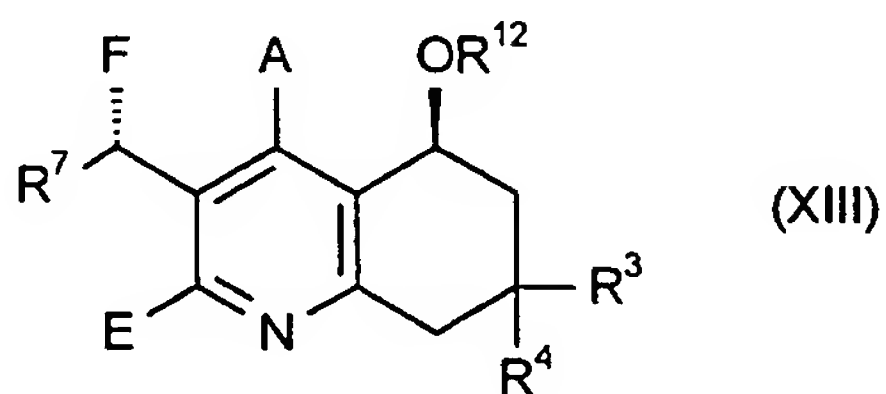
R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

15

herstellt,

und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsreagentien, wie z.B. DAST und SF_4 -Derivaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

20



in welcher

25

R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden
abspaltet,

und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R¹ und R² aufgeführten
Substituenten nach üblichen Methoden variiert oder einführt.

10 6. Arzneimittel enthaltend mindestens ein Tetrahydrochinolin gemäß Anspruch 1
sowie pharmakologisch verträgliche Formulierungshilfsmittel.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie.

15 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Arteriosklerose.

9. Verwendung von Tetrahydrochinolinen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von
Arzneimitteln.

20 10. Verwendung gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behand-
lung von Arteriosklerose, insbesondere Dyslipidämien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In National Application No
PCT/EP 98/05658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D215/20 A61K31/47 C07D401/06 C07D417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14 January 1998 see claims 1-11	1-10
E	DE 197 09 125 A (BAYER AG) 10 September 1998 see claims 1-8	1-10
P,X	DE 196 27 419 A (BAYER AG) 15 January 1998 see claims 1-10	1-10
A	EP 0 444 533 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 4 September 1991 see claims 1-14	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 1998

Date of mailing of the international search report

10/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 98/05658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 818448 A	14-01-1998	DE 19627419 A	15-01-1998
		DE 19707199 A	27-08-1998
		AU 2845197 A	15-01-1998
		BG 101747 A	30-04-1998
		CA 2209640 A	08-01-1998
		CN 1175574 A	11-03-1998
		CZ 9702143 A	14-01-1998
		HR 970330 A	30-04-1998
		JP 10067746 A	10-03-1998
		NO 973145 A	09-01-1998
		PL 320952 A	19-01-1998
		SK 92797 A	14-01-1998
DE 19709125 A	10-09-1998	WO 9839299 A	11-09-1998
DE 19627419 A	15-01-1998	AU 2845197 A	15-01-1998
		BG 101747 A	30-04-1998
		CA 2209640 A	08-01-1998
		CN 1175574 A	11-03-1998
		CZ 9702143 A	14-01-1998
		EP 0818448 A	14-01-1998
		HR 970330 A	30-04-1998
		JP 10067746 A	10-03-1998
		NO 973145 A	09-01-1998
		PL 320952 A	19-01-1998
		SK 92797 A	14-01-1998
EP 444533 A	04-09-1991	AU 645287 B	13-01-1994
		AU 7101691 A	29-08-1991
		CA 2036417 A	27-08-1991
		HU 210148 B	28-02-1995
		JP 4211660 A	03-08-1992
		NZ 237097 A	23-12-1993
		PT 96874 A	31-10-1991
		US 5506219 A	09-04-1996
		US 5686433 A	11-11-1997
		US 5691322 A	25-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05658

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D215/20 A61K31/47 C07D401/06 C07D417/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP 0 818 448 A (BAYER AG) 14. Januar 1998 siehe Ansprüche 1-11 ---	1-10
E	DE 197 09 125 A (BAYER AG) 10. September 1998 siehe Ansprüche 1-8 ---	1-10
P,X	DE 196 27 419 A (BAYER AG) 15. Januar 1998 siehe Ansprüche 1-10 ---	1-10
A	EP 0 444 533 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 4. September 1991 siehe Ansprüche 1-14 -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Dezember 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05658

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 818448 A	14-01-1998	DE 19627419 A	15-01-1998
		DE 19707199 A	27-08-1998
		AU 2845197 A	15-01-1998
		BG 101747 A	30-04-1998
		CA 2209640 A	08-01-1998
		CN 1175574 A	11-03-1998
		CZ 9702143 A	14-01-1998
		HR 970330 A	30-04-1998
		JP 10067746 A	10-03-1998
		NO 973145 A	09-01-1998
		PL 320952 A	19-01-1998
		SK 92797 A	14-01-1998
DE 19709125 A	10-09-1998	WO 9839299 A	11-09-1998
DE 19627419 A	15-01-1998	AU 2845197 A	15-01-1998
		BG 101747 A	30-04-1998
		CA 2209640 A	08-01-1998
		CN 1175574 A	11-03-1998
		CZ 9702143 A	14-01-1998
		EP 0818448 A	14-01-1998
		HR 970330 A	30-04-1998
		JP 10067746 A	10-03-1998
		NO 973145 A	09-01-1998
		PL 320952 A	19-01-1998
		SK 92797 A	14-01-1998
EP 444533 A	04-09-1991	AU 645287 B	13-01-1994
		AU 7101691 A	29-08-1991
		CA 2036417 A	27-08-1991
		HU 210148 B	28-02-1995
		JP 4211660 A	03-08-1992
		NZ 237097 A	23-12-1993
		PT 96874 A	31-10-1991
		US 5506219 A	09-04-1996
		US 5686433 A	11-11-1997
		US 5691322 A	25-11-1997